



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI**

ISSN 0377-9777
e-ISSN 1308-2523

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

■ Cilt/Vol 66 ■ Sayı/Number 2 ■ Yıl/Year 2009

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

Türk Hij Den Biyol Derg

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Sahibi

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı adına
Başkan Doç. Dr. Mustafa ERTEK

EDİTÖR

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN

THDBD YAYIN KURULU	ER YAYIN KURLU
EDİTÖR YARDIMCILARI Canan BAYAR Selçuk KILIÇ	EDİTÖR Ayşegül GÖZALAN
YAYIN KURULU Sühendan ADIGÜZEL Cahit BABÜR Demet CANSARAN DUMAN Bekir ÇELEBİ Serpil ERDOĞAN Arşun ESMER Sibel KARACA Nesrin KARACA Ayşe PEKER ÖZKAN Saime ŞAHİNÖZ Pınar ÜNAL	EDİTÖR YARDIMCILARI Handan KALAYCIOĞLU Figen SEZEN Berna SEZGİN
TEKNİK YÖNETMEN Nevzat IŞIK	
TEKNİK KURUL Murat BAYRAM Murat DUMAN Hasan KAYA Zeynep KÖSEOĞLU Selahattin TAŞOĞLU	

REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI
REFİK SAYDAM NATIONAL PUBLIC HEALTH AGENCY
ANKARA-TÜRKİYE

Yılda üç kez Nisan, Ağustos, Aralık aylarında yayınlanır.
The bulletin is published three times per year, in April, August and December
Asitsiz kağıt kullanılmıştır.

Tasarım Dizgi:
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

Baskı ve Cilt
Öncü Basımevi
Kazım Karabekir Cad. Ali Kabakçı İşhanı No:85/2
İskitler-Altındağ ANKARA
Tel: 0312 384 31 20
e-posta:info@oncubasimevi.com

Yayın Türü
Yerel Süreli Yayın

Basım Tarihi
Eylül 2009

TÜRK HİJYEN ve DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

YAZI İNCELEME KURULU/EDITORIAL BOARD

Adem KILIÇ, Gebze YTE, Kocaeli
Adil ALLAHVERDİYEV, Yıldız Tek. Üniv., Kimya Fak., İstanbul
Ahmet KART, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara
Ali ALBAY, GATA, Ankara
Alper AKÇALI, 18 Mart Üniv., Tıp Fak., Çanakkale
Aşkın YAŞAR, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
Ayhan FİLAZİ, Ankara Üniv. Vet. Fak., Ankara
Aykut ÖZKUL, Ankara Üniv., Vet Fak., Ankara
Ayşen GÜNEL ÖZCAN, Kırıkkale Üniv., Tıp Fak., Kırıkkale
Aziz SANCAR, Univ. North Carolina, Dep Bipchem & Biophysics, USA
Bahadır GÖNENÇ, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
Banu ÇAKIR, Hacettepe Üniv., Tıp. Fak., Ankara
Berrin ESEN, RSHM, Ankara
Bülent ALTEN, Hacettepe Üniv., Fen Fak., Ankara
Celal GÖKÇAY, ODTÜ, Çevre Müh., Ankara
Cemal ÇEVİK, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara
Cumhur ÇÖKMÜŞ, Ankara Üniv., Fen Fak., Ankara
Çağatay GÜLER, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara
Delia Teresa SPONZA, Dokuz Eylül Üniv., Çevre Müh., İzmir
Diler ASLAN, Pamukkale Üniv., Tıp Fak., Denizli
Doğan YÜCEL, Ankara Eğ. & Arş. Hast., Ankara
Dürdal US, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara
Dwight D. BOWMAN, Cornell Univ., USA
Ender YARSAN, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
Fatih KÖKSAL, Çukurova Üniv., Tıp Fak., Adana
Gönül ŞAHİN, Hacettepe Üniv., Eczacılık Fak, Ankara
Hakan LEBLEBİCİOĞLU, 19 Mayıs Üniv., Tıp Fak., Samsun
Haluk VAHABOĞLU, Kocaeli Üniv., Tıp Fak., Kocaeli
Hasan AYÇİÇEK, GATA, Ankara
Hürrem BODUR, Numune Eğ. & Arş. Hast., Ankara
Işıl MARAL, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara
İrfan EROL, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
Kosta Y. MUMCUOĞLU, Hebrew Univ., Israel
Levent AKIN, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara

M.Koray SAKAR, Hacettepe Üniv., Eczacılık Fak., Ankara
Mahinur AKKAYA, ODTÜ, Kimya Müh., Ankara
Mehmet Ali ONUR, Hacettepe Üniv. Fen Fak., Ankara
Metin KORKMAZ, Ege Üniv., Tıp Fak., İzmir
Murat GÜLMEZ, Kafkas Üniv., Vet. Fak., Kars
Murat GÜNAYDIN, 19 Mayıs Üniv., Tıp Fak., Samsun
Murat ÖZSAN, Ankara Üniv., Tıp Fak., Ankara
Mustafa KAVUTÇU, Gazi Üniv., Tıp Fak., Ankara
Mükerrem KAYA, Atatürk Üniv., Ziraat Fak., Erzurum
Nazmi ÖZER, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara
Nejat AYDIN, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara
Nilay ÇÖPLÜ, RSHMB, Ankara
Nur Münevver PINAR, Ankara Üniv., Fen Fak., Ankara
Oğuz GÜRSOY, Pamukkale Üniv., Gıda Müh., Denizli
Orhan BAYLAN, GATA, Ankara
Orhan YILMAZ, KBB, Dışkapı Eğ. & Arş. Hast., Ankara
Osman GÜNAY, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri
Pinar OKYAY, Adnan Menderes Üniv., Tıp Fak., Aydın
Rahmet ÇAYLAN, Atatürk Eğ. & Arş. Hast., Ankara
Recep AKDUR, Ankara Üniv., Tıp Fak., Ankara
Recep ÖZTÜRK, İstanbul Üniv., Cerrahpaşa Tıp Fak., İstanbul
Rıza DURMAZ, İnönü Üniv., Tıp Fak., Malatya
S. Aykut AYTAÇ, Hacettepe Üniv. Gıda Müh., Ankara
Sami AYDOĞAN, Erciyes Üniv., Tıp Fak., Kayseri
Sema BURGAZ, Gazi Üniv., Eczacılık Fak, Ankara
Sercan ULUSOY, Ege Üniv., Tıp Fak, İzmir
Sıraç DİLBER, Karolinska Univ., Medical School, Sweden
Süheyla SÜRÜCÜOĞLU, Celal Bayar Üniv., Tıp Fak, Manisa
Takashi AKAMATSU, Prof. Emeritus, Japan
Tevfik PINAR, Kırıkkale Üniv., Tıp Fak, Kırıkkale
Yesim ÖZBAŞ, Hacettepe Üniv. Gıda Müh., Ankara
Yeşim ÇETİNKAYA ŞARDAN, Hacettepe Üniv., Tıp Fak., Ankara
Yeşim TUNÇOK, Dokuz Eylül Üniv., Tıp Fak., İzmir
Zafer KARAER, Ankara Üniv., Vet. Fak., Ankara

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ YAZIM KURALLARI

Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılarda aşağıdaki kurallara aranır:

1-Başlık sayfasında makale başlığı, İngilizce başlık, kısa başlık, yazar adları, çalıştığı kurumlara ait birimler, yazışma işini üstlenen yazarın açık adresi, telefon numaraları (sabit ve cep), elektronik posta adresi belirtilmelidir:

- a)Yazının başlığı kısa olmalı ve büyük harfle yazılmalıdır.
- b)Sayfa başlarına konan kısa başlık 40 karakteri geçmemelidir.
- c)Akademik unvan kullanılmadan meslek unvanı belirtilebilir.
- d)Makale birden fazla yazar tarafından yazılmış ise, aynı üniteye çalışan yazarların soyadları sonuna aynı miktarda yıldız konur.
- e)Çalışma bilimsel bir kuruluş ve/veya fon ile desteklenmişse dipnot olarak belirtilmelidir.
- f)Makale, kongre/sempozyumda sunulmuşsa mutlaka sunum türü ile birlikte belirtilmelidir.

2-Yazılardaki terimler mümkün olduğunca Türkçe ve Latince olmalı, dilimize yerleşmiş kelimelere yer verilmeli ve Türk Dil Kurumu'nun güncel sözlüğü kullanılmalıdır. Öz Türkçe'ye özen gösterilmeli ve Türkçe kaynak kullanımına önem verilmelidir.

3-Metin içinde geçen Latince mikroorganizma isimleri ilk kullanıldığında tam ve açık yazılmalı, daha sonraki kullanımda kısaltılarak verilmelidir. Mikroorganizmaların orijinal Latince isimleri italik yazılmalıdır: *Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa* gibi. Yazıda sadece cins adı geçen cümlelerde stafilokok, streptokok gibi dilimize yerleşmiş cins adları Türkçe olarak yazılabilir. Antibiyotik isimleri dil bütünlüğü açısından okunduğu gibi yazılmalıdır. Antibiyotik isimleri uluslararası standartlara uygun olarak kısaltılmalıdır.

4-Yazılar bir zorunluluk olmadıkça "miş'li geçmiş" zaman edilgen kip ile yazılmalıdır.

5-A4 kağıtların yalnız bir yüzü kullanılmalı, kenarlardan 3'er cm boşluk bırakılmalıdır. 12 punto Times New Roman yazı karakteri kullanılmalı, 2 satır aralığı (double space) bulunmalıdır.

6-Metinlerin tamamı 3,5" diskete veya CD'ye kopyalanmış olarak ve basılmış üç nüsha ile bir zarf içinde gönderilmelidir. İliştirilen bir üst yazıda metnin tüm yazarlarca okunduğu ve onaylandığı, yazıların yayına kabul edilmesi halinde telif hakkının dergiye devredileceği belirtilmelidir.

7-Yayımlanmış gereçleri yeniden basmak veya deney konusu olan insanların fotoğraflarını kullanmak için alınan izinler, insanlar üzerinde ilaç kullanarak yapılan klinik araştırmalarda ilgili "Kurum Etik Kurul Onayı" ve gönüllülerden yazılı bilgilendirme ile olur alındığına dair belgeler birlikte gönderilmelidir.

8-Makale yazımında dikkat edilecek hususlar şunlardır:

a)**Araştırma yazıları:** Türkçe Özet, İngilizce Özet, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma ve Kaynaklar bölümlerinden oluşmalıdır. Bu bölümler, sola yaslanacak şekilde büyük harflerle kalın yazılmalıdır. İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ve Özet bulunmalıdır.

Türkçe Özet: Amaç, Yöntem, Bulgular ve Tartışma alt başlıklarından oluşmalıdır (yapılandırılmış özet) ve en az 100, en fazla 250 sözcük içermelidir.

İngilizce Özet (Abstract): Başlığı İngilizce olmalıdır. Türkçe Özet bölümünde belirtilenleri birebir karşılayacak şekilde yapılandırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Türkçe ve İngilizce Özetlerin altında verilmelidir. Anahtar kelime sayısı 3-8 arasında olmalı ve Index Medicus Medical Subject Headings'de (MeSH) yer alan sözcükler kullanılmalıdır.

Giriş: Araştırmanın amacı, benzer çalışmalarla ilgili literatür bilgisi kısaca sunulmalı ve iki sayfayı aşmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Araştırmanın gerçekleştirildiği kuruluş ve tarih belirtilmeli, araştırmada kullanılan araç, gereç ve yöntem açıkça sunulmalıdır.

Bulgular: Sadece elde edilen bulgular açık bir şekilde belirtilmelidir.

Tartışma: Bu bölümde, araştırmanın sonunda elde edilen bulgular, diğer araştırmaların bulgularıyla karşılaştırılmalıdır. Araştırmacı, kendi yorumlarını bu bölümde aktarmalıdır.

Teşekkür Bölümü: Gerekli görülüyorsa Kaynaklar bölümünden hemen önce belirtilmelidir.

Kaynaklar: Metnin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Numaralar, parantez içinde cümle sonlarında verilmelidir. Kaynakların yazılımı mutlaka aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır:

Kaynak bir dergi ise: Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i (altı veya daha az yazar varsa hepsi yazılmalıdır; yazar sayısı yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. "ve arkadaşları" eklenmelidir) Makalenin başlığı, Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi, Yıl; Cilt (Sayı): İlk ve son sayfa numarası.

•Standart Dergi makalesi için örnek: Demirci M, Ünlü M, Şahin Ü. A Case of Hydatid Lung Cyst Diagnosed by Kinyon Staining of Broncho-Alveolar Fluid. Türkiye Parazitoloji Dergisi, 2001; 25 (3): 234-5.

•Yazarı verilmemiş makale için örnek: Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br. Med J 1981; 283:628.

•Dergi eki için örnek: Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). Blood 1979; 54(Suppl 1): 26a.

Kaynak bir kitap ise: Yazar(lar)ın Soyadı Adının baş harf(ler)i. Kitabın Adı. Kaçınıcı basım olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı.

•Örnek: Eisen HN. Immunology: an Introduction to Molecular and Cellular Principles of the Immune Response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Kaynak kitabın bir bölümü ise: Bölüm yazar(lar)ın Soyadı Adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in Soyadı Adının başharf(ler)i i ed/eds. Kitabın Adı. Kaçınıcı basım olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Basım yılı: Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

•Örnek: Weinstein L. Swarts MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic Physiology: Mechanism of Disease. Philadelphia. WB Saunders, 1974:457-72.

Kaynak bir web adresi ise: Web adresi, bilgiye ulaşılan tarih belirtilmelidir.

Şekil ve Tablolar: Her tablo (şekil, grafik, fotoğraf) ayrı bir sayfaya basılmalı, alt ve üst çizgiler ve gerektiğinde ara sütun çizgileri içermelidir. Tablolar, "Tablo 1." şeklinde numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablo üst çizgisinin üstüne yazılmalıdır. Açıklayıcı bilgiye başlıkta değil dipnotta yer verilmeli, uygun simgeler (*, +, ++, v.b.) kullanılmalıdır. Fotoğraflar "jpeg" formatında olmalıdır. Baskı kalitesinin artırılması için gerekli olduğu durumlarda fotoğrafların orijinal halleri talep edilebilir. Maksimum 127x173 mm ebadında, kaliteli, parlak kağıda basılmış olan fotoğrafların arkasına makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir.

b)**Derleme türü yazılarda;** yazar sayısı ikiden fazla olmamalı ve yazar daha önce bu konuda çalışma ve yayın yapmış olmalıdır. Derlemelerde İngilizce özet, İngilizce ve Türkçe anahtar sözcükler bulunmalıdır.

c)**Olgu sunumlarında;** Türkçe ve İngilizce başlık ve özet, anahtar sözcükler yer almalı, giriş, olgu ve tartışma bölümleri bulunmalıdır. Olgu sunumlarında metin yedi sayfayı, kaynak sayısı 20'yi aşmamalıdır.

d)Daha önce yayımlanmış yazılara eleştiri getirmek, katkıda bulunmak ya da bilim haberi niteliği taşıyacak bilgilerin iletilmesi amacıyla yazılan yazılar, Yayın Kurulu'nun inceleme ve değerlendirmesinin ardından "Editöre Mektup" bölümünde yayınlanır. Bu yazıların bir sayfayı aşmaması ve en fazla beş kaynakla desteklenmesi gerekmektedir.

9-Bu kurallara uygun olmayan metinler kabul edilmez.

10-Yazarlar teslim ettikleri yazının bir kopyasını saklamalıdır.

11-Yazılar aşağıdaki adrese gönderilmeli veya elden teslim edilmelidir.

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

YAYIN İLKELERİ

1)Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı yayın organıdır.

2)Dergide Mikrobiyoloji, İmmünoloji, Farmakoloji, Toksikoloji, Parazitoloji, Entomoloji, Biyokimya, Gıda Güvenliği, Çevre Sağlığı, Halk Sağlığı, Epidemiyoloji, Patoloji, Fizyopatoloji, Moleküler Biyoloji ve Genetik ile ilgili alanlardaki özgün araştırma, olgu sunumu ve derleme türündeki makaleler yayımlanır.

3)Dergi dört ayda bir nisan, ağustos ve aralık aylarında çıkar ve üç sayıda bir cilt tamamlanır.

4)Dergide, daha önce başka yerde yayımlanmış ve yayınlanmak üzere başka bir dergide inceleme aşamasında olmayan makaleler yayımlanır.

5)Dergi Yayın Kurulu ve Bilimsel Danışma Kurulu tarafından uygun görülen yazılar, konu ile ilgili üç Bilimsel Danışma Kurulu Üyesinden ikisinin olumlu görüşü alındığında yayımlanmaya hak kazanır. Bu kuralların, yazının içeriğini değiştirmeyen her türlü düzeltme ve kısaltmaları yapma yetkileri vardır.

6)Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.

7)Yazarlar araştırma ve yayın etiğine tam olarak uyum göstermelidir.

8)Dergide yayınlanan yazıların yayın hakkı Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi'ne aittir. Yazarlara telif ücreti ödenmez.

YAZAR İÇİN MAKALE KONTROL LİSTESİ

- Makalenin yayınlanması ile ilgili dilekçe yazıldı.
- Bütün yazarlarca isim sırasına göre imzalanmış telif hakkı devir formu eksiksiz olarak dolduruldu.
- Özetler, tablolar, kaynaklar vb. dahil olmak üzere metnin tamamı çift aralıklı yazıldı.
- 12 punto ya da 3 mm boyutunda Times New Roman karakteri ile yazıldı.
- Metin sayfanın yalnız bir yüzüne yazılarak her bir kenardan 3 er cm boşluk bırakıldı.
- Yazar isimleri açık olarak yazıldı.
- Her yazarın bağlı bulunduğu kurum adı, yazar adının yanına numara verilerek başlık sayfasında belirtildi.
- Yazışmalardan sorumlu yazarın adı, adresi, telefon-faks numaraları ve e-posta adresi verildi.
- Türkçe ve İngilizce başlıklar ile kısa başlık yazıldı.
- Türkçe ve İngilizce özetlerin kelime sayısı (<250) kontrol edildi.
- Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (Mesh'e uygun) verildi.
- Tüm kısaltmalar gözden geçirildi ve standart olmayan kısaltmalar düzeltildi.

- Metin içinde geçen orijinal Latince mikroorganizma isimleri italik olarak yazıldı.
- Tablolar yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada verildi.
- Kimyasal formüller ve grafikler yazım kurallarına uygun olarak ve her biri ayrı bir sayfada olacak şekilde hazırlandı.
- Fotoğraf boyutları maksimum 127x173 mm olup, arkasına makale başlığı ve şekil numaraları yazıldı.
- Kaynaklar cümle sonlarında parantez içinde ve metin içinde kullanım sırasına göre ardışık sıralandı.
- Kaynaklar, makale sonunda metin içinde verildiği sırada listelendi.
- Kaynaklar gözden geçirildi ve tüm yazar adları, ifade ve noktalama-lar yazım kurallarına uygun hale getirildi.
- Makale üç kopya olacak şekilde hazırlandı ve disket/ CD'ye kopyalandı.
- Ayrıca aşağıda belirtilen maddeleri dikkate alınız:
 - * Etik kurul onayı alındı.
 - * Bilimsel kuruluş ve/veya fon desteği belirtildi.
 - * Kongre/Sempozyumda sunumu ve sunum türü belirtildi.

YAZARLARIN DİKKATİNE

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi' nin yeniden yapılanması nedeniyle, 2007 yılından itibaren geçerli olmak üzere bazı değişiklikler yapılmıştır. Bu nedenle yazarlarımızın makale gönderirken “yeni yazım kuralları ve yayın ilkelerine” göre yazılarını hazırlamaları son derece önemlidir. Yazarlarımız için “telif hakkı devir formu” örneği derginin arka sayfasında sunulmuştur. Her türlü soru, öneri ve şikayetleriniz için Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi İletişim ve Halkla İlişkiler Koordinatörlüğü ile irtibata geçebilirsiniz.

İLETİŞİM

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı
Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi
Yayın ve Dokümantasyon Müdürlüğü

Cemal Gürsel Caddesi No: 18
06100 Sıhhiye/ANKARA

Tel: +90 0312 458 23 64
Faks: +90 0312 458 24 08
e-posta: turkhijyen@rshm.gov.tr
http: www.rshm.gov.tr

İÇİNDEKİLER

Araştırma Makalesi

- İleri Dönem Romatoid Artrit (Ra) Hastalarında Anti-Siklik Sitrülinlenmiş Peptid (Anti-CCP) Antikorunun Hastalık Aktivitesi İle İlişkisi ve Prognostik Değeri** 35-47
Irmak BARAN, Aşkın ATEŞ, Sebahat AKSARAY, Alparslan TOYRAN, Engin GÜVENER
- Endüstriyel Kimyasallara Maruz Kalan İşçilerde Mesane ve Akciğer Kanseri Oranlarının Sitolojik İncelemeyle Değerlendirilmesi** 49-57
Serpil OĞUZTÜZÜN, Mehtap AYDIN, Z.Aytül ÇAKMAK, Murat KILIÇ, Ümit YIRTICI, Meral ATAY, Müzeyyen ÖZHAYVALI, Erdal YILMAZ, Emine Ö.KARAASLAN
- Hastane Çalışanlarında HBV, HCV ve HIV Seropozitifliğinin Araştırılması** 59-66
Melek İNCİ, Ayşe Tülin AKSEBZECİ, Gülhan YAĞMUR, Bedriye KARTAL, Marziye EMİROĞLU, Yeşim ERDEM
- 18-60 Yaş Arası Türklerde Elecsys 2010 İnsülin Testinin Referans Aralığının Belirlenmesi** 67-72
Serpil ERDOĞAN, Gönül ERDEN, M. Metin YILDIRIMKAYA

Derleme

- Halk Sağlığı Açısından Hijyen ve İyi Üretim Uygulamaları** 73-82
Sibel CEVİZCİ, Ayşe Emel ÖNAL
- Enfeksiyöz Maddelerin Hava Yoluyla Uluslararası Taşınması** 83-88
Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İsmail CEYHAN

CONTENTS

■ Original Article

- 1. Association of Anti-Cyclic Citrulinated Peptide (Anti-CCP) Antibody with Disease Activity in Advanced Rheumatoid Arthritis Patients and its Prognostic Value** **35-47**
Irmak BARAN, Aşkın ATEŞ, Sebahat AKSARAY, Alparslan TOYRAN, Engin GÜVENER
- 2. The Cytological Evaluation of Bladder and Lung Carcinoma Rates on the Workers Exposed to Industrial Chemicals** **49-57**
Serpil OĞUZTÜZÜN, Mehtap AYDIN, Z.Aytül ÇAKMAK, Murat KILIÇ, Ümit YIRTICI, Meral ATAY, Müzeyyen ÖZHAYVALI, Erdal YILMAZ, Emine Ö.KARAASLAN
- 3. Investigation of HBV, HCV and HIV Seropositivity in Healthcare Workers** **59-66**
Melek İNCİ, Ayşe Tülin AKSEBZECİ, Gülhan YAĞMUR, Bedriye KARTAL, Marziye EMİROĞLU, Yeşim ERDEM
- 4. Determination of Reference Intervals for Elecsys 2010 Insulin Assay in 18-60 Years Old Turkish Individuals** **67-72**
Serpil ERDOĞAN, Gönül ERDEN, M. Metin YILDIRIMKAYA

■ Review

- 5. Hygiene and Good Manufacturing Practice in Terms of Public Health** **73-82**
Sibel CEVİZCİ, Ayşe Emel ÖNAL
- 6. International Air Transportation of Infectious Materials** **83-88**
Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK, İsmail CEYHAN

İLERİ DÖNEM ROMATOİD ARTRİT (RA) HASTALARINDA ANTİ-SİKLİK SİTRÜLİNLENMİŞ PEPTİD (ANTI-CCP) ANTİKORUNUN HASTALIK AKTİVİTESİ İLE İLİŞKİSİ VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Association of anti-cyclic citrulinated peptide (anti-CCP) antibody with disease activity in advanced rheumatoid arthritis patients and its prognostic value

Irmak BARAN¹, Aşkın ATEŞ², Sebahat AKSARAY¹, Alparslan TOYRAN¹, Engin GÜVENER¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ANKARA
²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, ANKARA

Geliş Tarihi: 28.05.2009
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:
Irmak BARAN
Uşak Devlet Hastanesi,
Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
UŞAK

Tel : +90 276 227 39 03/307
E-posta : irmakmor@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Anti-siklik sitrülindenmiş peptid (anti-CCP) antikorları romatoid artrit (RA) tanısında son yıllarda kullanılmaya başlanmış yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip belirteçlerdir. Bu çalışmada ileri dönem RA hastalarında anti-CCP antikorlarının hastalık aktivitesi, radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisinin ve prognostik değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: İleri dönem 122 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrolde anti-CCP antikoru ve romatoid faktör (RF) titreleri ölçülmüştür. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde; hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), vizuel analog skala (VAS)'ya göre ağrı şiddeti, sabah tutukluğu süresi, hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesi skoru, 28 eklemden hastalık aktivitesi skoru (DAS 28), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi kullanılmıştır. Fonksiyonel aktivite sorgulanması Health Assessment Questionnaire (HAQ), eklem hasarının radyolojik değerlendirilmesi Larsen Yöntemi ile yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların %66.4'ünde anti-CCP antikoru, %59'unda RF pozitif bulunmuştur. RA hastalarında; anti-CCP titresi ile RF titresi ($r=0.582$, $p<0.001$), ŞES ($r=0.187$, $p<0.005$), hekime göre global hastalık aktivitesi skoru ($r=0.237$, $p<0.01$), DAS28 skoru ($r=0.199$, $p<0.05$) ve Larsen skoru ($r=0.182$, $p<0.05$) arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Anti-CCP pozitif hastalarda negatif olanlara göre ŞES (2.86 ± 2.82 ve 1.71 ± 1.52 ; $p<0.01$), HES (6.20 ± 5.15 ve 4.41 ± 3.65 ; $p<0.05$), sabah tutukluğu süresi (72.05 ± 81.13 ve 39.29 ± 55.24 ; $p=0.01$), hekime göre global hastalık aktivitesi (5.20 ± 2.70 ve 3.78 ± 2.20 ; $p<0.01$), DAS 28 (4.59 ± 1.62 ve 3.84 ± 1.37 ; $p<0.01$), Larsen (68.42 ± 31.85 ve 54.30 ± 36.76 ; $p<0.01$), HAQ skoru (0.76 ± 0.64 ve 0.53 ± 0.54 ; $p<0.05$), CRP düzeyi (23.23 ± 30.82 ve 13.14 ± 17.20 ; $p<0.05$), ESH (33.52 ± 25.38 ve 26.63 ± 30.05 ; $p<0.05$), lökosit sayısı (8.22 ± 2.54 ve 6.73 ± 2.91 ; $p<0.01$) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, RA'da anti-CCP antikorlarının daha şiddetli seyreden hastalık aktivitesi, daha yüksek fonksiyonel kayıp ve daha ağır radyolojik eklem hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, anti-CCP antikoru RA hastalarında prognoz tayininde faydalı bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Romatoid artrit, anti-CCP antikoru, romatoid faktör, prognoz, hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Objective: Anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies are highly specific and sensitive markers which are used in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA), in recent years. In this study it was aimed to investigate the association of anti-CCP antibodies with disease activity and radiological joint damage in advanced RA patients and the prognostic value of anti-CCP antibodies.

Method: Titers of anti-CCP antibodies and rheumatoid factor (RF) in 122 advanced RA patients and 50 healthy controls had been searched. In order to determine the activity of the disease, tender joints count (TJC), swollen joints count (SJC), visual analog scale (VAS) for pain, duration of morning stiffness, patient's and physician's global assessment, disease activity score for 28 joints (DAS 28), erythrocyte sedimentation rate (ESR), leukocyte count and C-reactive protein (CRP) were evaluated. Functional activity assessment and radiological joint damage were carried out according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Larsen method, respectively.

Results: 66.4% were positive for anti-CCP antibodies and 59% were positive for RF of the patients. In patients with RA, significant correlations were found between serum anti-CCP level and RF level ($r=0.582$, $p<0.001$), SJC ($r=0.187$, $p<0.005$), physician's global assessment ($r=0.237$, $p<0.01$), DAS28 score ($r=0.199$, $p<0.05$) and Larsen score ($r=0.182$, $p<0.05$). Anti-CCP positive patients had significantly higher SJC (2.86 ± 2.82 vs. 1.71 ± 1.52 , respectively; $p<0.01$), TJC (6.20 ± 5.15 vs. 4.41 ± 3.65 , respectively; $p<0.05$), duration of morning stiffness (72.05 ± 81.13 vs. 39.29 ± 55.24 , respectively; $p=0.01$), physician's global assessment (5.20 ± 2.70 vs. 3.78 ± 2.20 , respectively; $p<0.01$), DAS 28 score (4.59 ± 1.62 vs. 3.84 ± 1.37 , respectively; $p<0.01$), Larsen score (68.42 ± 31.85 vs. 54.30 ± 36.76 , respectively; $p<0.01$), HAQ score (0.76 ± 0.64 vs. 0.53 ± 0.54 , respectively; $p<0.05$), CRP (23.23 ± 30.82 vs. 13.14 ± 17.20 , respectively; $p<0.05$), ESR (33.52 ± 25.38 vs. 26.63 ± 30.05 , respectively; $p<0.05$), leukocyte count (8.22 ± 2.54 vs. 6.73 ± 2.91 , respectively; $p<0.01$) compared to anti-CCP negative patients.

Conclusion: In the study, it was indicated that Anti-CCP antibodies were associated with severe disease activity, higher functional impairment and worse radiological joint damage in RA. In conclusion, it was found that Anti-CCP antibodies would be valuable tools for evaluating prognosis of the RA patients.

Key Words: Rheumatoid arthritis, anti-CCP antibody, rheumatoid factor, prognosis, disease activity

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), dünya nüfusunun %0.5-1'ini etkileyen, otoimmün bir sistemik hastalıktır (1-5). Diğer otoimmün hastalıklarda görüldüğü gibi RA hastalarının serumlarında da birçok otoantikor saptanabilmektedir. Bunların arasında romatoid faktör (RF) tanıda destekleyici ve hastalık takibinde yardımcı olarak en sıklıkla kullanılandır. RF IgG'nin Fc kısmındaki antijenik belirteçlere karşı gelişmiş bir otoantikordur (6). RA hastalarında yapılan çeşitli araştırmalarda RF'nin kabul edilebilir bir duyarlılığa (%50-80) sahip olduğu ancak özgüllüğünün düşük (%80-90) olduğu bildirilmiştir. Enfeksiyon, sarkoidoz, sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi inflamatuvar süreçlerde serumda bulunabilmektedir. Yaşla artan bir oranda normal erişkin popülasyonun %5-10'nunda pozitiflik görülebilmektedir (6-8).

Son yıllarda sitrülünlenmiş proteinlere karşı gelişmiş otoantikorların RA için oldukça özgül serolojik belirteçler olduğu ve hastalık patogenezinde direkt rolleri bulunabileceği ortaya konmuştur (9). Sitrülin standart olmayan bir amino asittir. Çeşitli proteinlerde arjinin residülerinin Ca^{++} bağımlı bir enzim olan peptidil arjinin deiminaz (PAD) enziminin etkisi ile deiminizasyonu sonucu oluşur (10). İnflamasyon olmuş sinovyal dokuda fibrin gibi sinovyal proteinlerde sitrülünlenmenin geliştiği gösterilmiştir (11). Bu sitrülünlenmiş proteinler RA'da B hücre aktivasyonuna sebep olarak salgısal bağışık yanıtın ortaya çıkmasına sebep olurlar (12,13). RA'da bu sürecin ortaya çıkmasında birçok genetik ve çevresel faktörün etkili olabileceği öne sürülmüştür (14,15). Anti-sıklık sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) antikorları;

antikeratin antikorları (AKA) ve antiperinükleer faktör (APF) gibi antifilagrin otoantikör ailesine mensup olan IgG tipinde bir antikördür. Bu ailedeki diğer antikörler gibi sitrülünlenmiş epitoplara tanıma özelliğine sahip olduğu bildirilmiştir (16,17). Anti-CCP antikörlerinin saptanmasına yönelik ilk geliştirilen birinci kuşak ELISA testinin özgüllüğünün oldukça yüksek olduğu (%98) ancak duyarlılığının RF'ye göre daha düşük olduğu (%68) saptanmıştır (18). Daha sonra geliştirilen ikinci kuşak ELISA testinde ise özgüllükte düşme olmadan duyarlılığın artırılmasına (%80-88) çalışılmıştır (11,19-24). Saklanmış serum örneklerinde yapılan çalışmalarda hastalığın çok erken dönemlerinde hatta artrit bulguları ortaya çıkmadan yıllar önce RA hastalarında anti-CCP antikörlerinin saptanabildiği bildirilmiştir (24-26). Anti-CCP antikörlerinin özgüllüklerinin yüksek olması, hastalığın erken evresinde saptanabilmeleri ve RF negatif olguların %20-43'ünde pozitifliklerinin gösterilmesi, tanısal anlamda güçlü belirteçler olduklarını düşündürmektedir (18,19,27,28).

RA hastalığında, ilk iki yılda hastaların %90'ında eklem hasarının geliştiği gösterilmiştir. RA'da modern tedavi stratejisi erken dönemde eklem hasarı oluşmadan agresif rejimlerin uygulanmasıdır (10,11, 25,29,30). Bu nedenle hastalığın erken döneminde ortaya çıkan, özgüllüğü yüksek, hastalığın prognozunu önceden tayin edebilecek bir serolojik belirtecin gösterilebilmesinin büyük fayda sağlayacağı kanısına varılmıştır. Anti-CCP antikörlerinin bu anlamda güçlü adaylar olabileceği düşünülmektedir. Eğer anti-CCP antikörlerinin, daha şiddetli seyreden hastalık aktivitesinin ve ağır eklem hasarının bir belirteci olduğu saptanabilirse erken dönemde agresif tedavi gerektiren hastaların seçiminde büyük faydası olacaktır. Bu çalışmada ileri dönem RA hastalarında anti-CCP antikörünün hastalık aktivitesini saptamada kullanılan klinik ve serolojik belirteçlerle ve radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışmaya Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Polikliniğinde takip edilen 122 RA hastası (99 kadın, 23 erkek) dâhil edilmiştir. Hastaların tümü American College of Rheumatology (ACR)'nin 1987 yılında yeniden düzenlenen kriterlerine göre kesin tanı almış ve hastalık süreleri en az iki yıl olan hastalardır (31). Nisan-Aralık 2006 tarihleri arasında rutin izlemleri için polikliniğe başvurdıkları sırada çalışmaya alınmışlardır. Kontrol grubu olarak benzer yaş ve demografik özelliklere sahip 50 sağlıklı kan vericisi (40 kadın, 10 erkek) kullanılmıştır. Hastalar hastalık modifiye eden ilaç (DMARD), kortikosteroid, analjezik ve steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar (NSAİ) tedavisi almaktaydılar. Her hasta için bir çalışma formu düzenlenerek hastaların adları, soyadları, cinsiyetleri, yaşları, adres bilgileri, hastalık süreleri, tüm klinik bulguları ve aldıkları tedaviler ayrıntılı bir şekilde kaydedilmiştir. Hastaların hastalık aktivitelerinin klinik olarak değerlendirilmesi için; 28 eklemde (10 PIF, 10 MKF, iki el bileği, iki dirsek, iki omuz eklemi ve iki diz eklemi) hassas ve şiş eklem sayıları belirlenmiştir (32). Hastaların ağrı şiddetlerini 10 cm vizuel analog skala (VAS) üzerinde göstermeleri istenmiştir ve formlara kaydedilmiştir (33). Hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi 10 cm VAS'a göre yapılmıştır. Sabah tutukluğu süreleri sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Tüm hastalar için 28 eklemde hastalık aktivitesi skoru (DAS28) hesaplanmıştır (34). Son bir hafta içinde hastanın çeşitli gündelik aktiviteleri yapabiliyor yapamadığının sorgulandığı Health Assessment Questionnaire (HAQ) formunun Türkçe versiyonu hastalara doldurtulmuş ve fonksiyonel aktivitede kaybının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (35). Eklem hasarının radyolojik olarak değerlendirilmesi için hastaların her iki el ve ayak anteroposterior grafileri çekilmiştir. Radyolojik skorlama modifiye Larsen Yöntemine göre yapılmıştır (36-38).

Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya katıldıkları sırada hastalardan ve kontrol grubundan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), lökosit sayısı, RF ve anti-CCP antikoru seviyelerinin ölçümü için periferik venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. ESH, CRP, lökosit sayısı ve RF için örnekler aynı gün çalışılmıştır. Anti-CCP antikoru çalışması için ayrılan serum örnekleri çalışmanın yapılacağı güne kadar -70°C'de saklanmıştır. ESH ölçümü Westergren Yöntemi (Sed-Rate SRS100/II Greiner Bio-One, Almanya) ile yapılmış ve 12 mm/saat üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Serumlarda CRP ve RF analizi immuno-nefelometrik yöntemle (BN II System, Dade Behring, Almanya) yapılmıştır. CRP için 5mg/L, RF için 15IU/ml üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilmiştir. Anti-CCP antikorları ölçümünde saflaştırılmış sentetik sitrülenilmiş

peptid içeren ikinci kuşak anti-CCP ELISA (IgG) kiti (Euroimmun, Almanya) kullanılmıştır. Üretici firmanın önerisi doğrultusunda 5 RU/ml'nin üzerindeki sonuçlar pozitif olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analizler

Sonuçlar, nümerik veriler için ortalama, ortanca ve standart sapma; oranlar için yüzde olarak sunulmuştur. Grup oranları hesaplanmış ve karşılaştırılma ki-kare ve Fisher exact test ile yapılmıştır. Grup ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için Student t-test, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Korelasyon analizi Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak yapılmıştır. Varyans analizi için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Tüm istatistiksel analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapılmış, $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 1: RA hasta grubunda saptanan ortalamalar ve anti-CCP antikoru pozitif ve negatif hastalar arasındaki farklar

	Total RA hasta grubu ±SD*	Anti-CCP pozitif ±SD*	Anti-CCP negatif ±SD*	P
Yaş (yıl)	49.62±12.82	50.09±12.08	48.71±14.26	=0.577
Hastalık süresi (ay)	100.94±86.13	94.63±69.24	113.41±112.30	=0.592
Şiş eklem sayısı	2.48±2.52	2.86±2.82	1.71±1.52	=0.009
Hassas eklem sayısı	5.60±4.76	6.20±5.15	4.41±3.65	=0.047
VAS'a göre ağrı şiddeti (cm)	5.14±2.93	5.35±3.04	4.73±2.69	=0.252
Sabah tutukluğu süresi (dakika)	61.04±74.84	72.05±81.13	39.29±55.24	=0.01
Hastaya göre global hastalık aktivitesi (cm)	5.20±2.70	5.44±2.77	4.73±2.54	=0.129
Hekime göre global hastalık aktivitesi (cm)	4.72±2.62	5.20±2.70	3.78±2.20	=0.004
DAS28 skoru	4.33±1.57	4.59±1.62	3.84±1.37	=0.006
Larsen skoru	63.67±34.09	68.42±31.85	54.30±36.76	=0.007
HAQ skoru	0.68±0.62	0.76±0.64	0.53±0.54	=0.041
CRP (mg/L)	19.84±27.37	23.23±30.82	13.14±17.20	=0.035
ESH (mm/saat)	31.20±27.11	33.52±25.38	26.63±30.05	=0.021
RF (IU/ml)	95.99±141.69	131.16±159.81	26.52±46.93	=0.000
Lökosit(K/uL)	7.72±2.75	8.22±2.54	6.73±2.91	=0.001

* ±SD (aritmetik ortalama±standart sapma)

BULGULAR

Yüzyirmiiki RA hastası ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı kan vericisi çalışmaya dahil edilmiştir. Üç hastanın el ve ayak grafilerine ulaşılamamış ve Larsen skorları hesaplanamamıştır. Diğer hastalık aktivitesi parametreleri açısından çalışmaya katılmışlardır. RA'lı hasta grubunda olup ortalama yaş 49.62 ± 12.82 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların ortalama hastalık süresinin 101 ± 86 ay olduğu belirlenmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 48.22 ± 9.05 yıl olarak bulunmuştur. Yaş açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p=0.418$). Çalışmaya alınan RA hastaları 99 (%81.1) kadın ve 23 (%18.9) erkekten, sağlıklı kontrol grubu ise 40 (%80) kadın ve 10 (%20) erkekten oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre kadın, erkek dağılımında istatistiksel fark görülmemiştir ($p=0.862$). Genel olarak RA hasta grubunda ortalamalar ve anti-CCP antikor pozitifliğine göre farklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

RA hastalarında anti-CCP pozitifliği ve titreleri ile yaş ($r=0.095$, $p=0.296$) ve hastalık süresi ($r=0.064$, $p=0.481$) arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anti-CCP Antikoru ve RF Arasındaki İlişki

Hastaların 81 (%66.4)'inin serumunda anti-CCP antikor pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun hiçbirinde anti-CCP antikor pozitifliğine rastlanmamıştır. Aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.00$). Hastaların 72'sinde (%59) RF pozitif olarak saptanmıştır. Tablo 2'de hastalardaki anti-CCP antikor ve RF test sonuçları gösterilmiştir.

Hastaların %53.3'ünde her iki antikor da pozitif olarak saptanmıştır. Anti-CCP antikor RF pozitif hastaların %90.3'ünde, RF negatif hastaların %32'sinde pozitif olarak bulunmuştur. Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların %19.8'inde RF negatif olarak saptanmıştır. Hastaların %27.9'unda ise her iki antikor negatif olarak bulunmuştur. Ortalama serum anti-CCP titresi RA'lı hasta grubunda 82.28 ± 86.93

RU/ml, kontrol grubunda 0.36 ± 0.72 RU/ml olarak bulunmuştur. Hasta grubundaki ortalama anti-CCP antikor titresinin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.00$). Anti-CCP ELISA testinin duyarlılığı %66.4 (%95 Confidence Interval (CI) 0.58-0.74), özgüllüğü %100 (%95 CI 0.93- 1.00), pozitif öngörü değeri %100 (%95 CI 0.97- 1.00), negatif öngörü değeri %55 (%95 CI 0.47- 0.62) olarak bulunmuştur. RA hasta grubunda anti-CCP titreleri ile RF titreleri arasında çok kuvvetli olmasa da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0.582$, $p=0.00$). Ortalama anti-CCP antikor titresinin RF pozitif hastalarda RF negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (118.26 ± 82.58 RU/ml ve 30.46 ± 64.33 RU/ml; $p=0.00$).

Tablo 2: Hasta grubunda anti-CCP antikor ve RF'nin kalitatif pozitifliği ve negatifliği.

	Anti-CCP(-) (%)	Anti-CCP(+) (%)	Toplam (%)
RF (-) (%)	34(%27.9)	16(%13.1)	50(%41)
RF(+) (%)	7(%5.7)	65(%53.3)	72 (%59)
Toplam (%)	41(%33.6)	81(%66.4)	122(%100)

Anti-CCP Antikoru ve Hastalık Aktivitesi İlişkisi

RA hastalarında anti-CCP antikor titreleri ile hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılan klinik parametreler olan HES, ŞES, VAS'a göre ağrı şiddeti, hastaya ve hekime göre global hastalık aktivitesi skoru, sabah tutukluğu süresi ve DAS28 skoru arasında anlamlı bir ilişkinin bulunup bulunmadığına bakılmıştır. Hastalarda anti-CCP antikor titreleri ile ŞES ($r=0.187$, $p=0.047$), hekime göre global hastalık aktivitesi skoru ($r=0.237$, $p=0.009$) ve DAS28 skoru ($r=0.199$, $p=0.028$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar bulunduğu saptanmıştır. Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama ŞES değerlerinin negatif olanlara göre anlamlı olarak daha

yüksek olduğu bulunmuştur (2.86 ± 2.82 ve 1.71 ± 1.52 ; $p=0.009$). Benzer şekilde anti-CCP antikor pozitif hastaların HES değerleri negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (6.20 ± 5.15 ve 4.41 ± 3.65 ; $p=0.047$). Sabah tutukluğu süreleri anti-CCP antikor pozitif olgularda negatif olanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (72.05 ± 81.13 dk ve 39.29 ± 55.24 dk; $p=0.01$). Hekime göre global hastalık aktivitesi ortalama skorunun anti-CCP'si pozitif hastalarda negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5.20 ± 2.70 cm ve 3.78 ± 2.20 cm; $p=0.004$). Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama DAS28 skoru anti-CCP antikor negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (4.59 ± 1.62 ve 3.84 ± 1.37 ; $p=0.006$).

RA hastalarında, RF titreleri ile ŞES ($r=0.187$, $p=0.039$), VAS'a göre ağrı şiddeti ($r=0.223$, $p=0.013$), hastaya göre global hastalık aktivitesi ($r=0.243$, $p=0.007$), hekime göre global hastalık aktivitesi ($r=0.315$, $p=0.00$) ve DAS28 skoru ($r=0.321$, $p=0.00$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. RF pozitif olan hastaların ortalama hekime göre global hastalık aktivitesi skoru RF negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (5.25 ± 2.77 cm ve 3.96 ± 2.19 cm, $p=0.005$). RF pozitif hastaların ortalama DAS28 skorunun negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (4.63 ± 1.65 ve 3.91 ± 1.35 , $p=0.009$).

Anti-CCP Antikoru ve Fonksiyonel Aktivite ilişkisi

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama HAQ skoru negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (0.76 ± 0.64 ve 0.53 ± 0.54 , $p=0.041$). Ancak, RA hastalarında anti-CCP titreleri ile HAQ skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0.109$, $p=0.234$). Buna karşılık RA'lı hasta grubunda RF titreleri ile HAQ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon

bulunurken ($r=0.203$, $p=0.025$), RF pozitif ve RF negatif hastaların ortalama HAQ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (0.76 ± 0.67 ve 0.57 ± 0.53 , $p=0.258$).

Anti-CCP Antikoru ve Eklem Hasarı ilişkisi

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama Larsen skorları, anti-CCP'si negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (68.42 ± 31.85 ve 54.30 ± 36.75 , $p=0.007$). Aynı zamanda hastaların serum anti-CCP titreleri ile Larsen skoru arasında çok kuvvetli olmasa da anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir ($r=0.182$, $p=0.048$). Bunun yanı sıra RF negatif olup anti-CCP antikor pozitif saptanan hastaların ortalama Larsen skorlarının RF negatif olup anti-CCP antikor da negatif saptanan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (74.00 ± 35.96 ve 51.88 ± 34.47 , $p=0.024$). RF pozitif olan hastaların Larsen skorları RF negatif olanlarla karşılaştırıldığında arada anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (66.97 ± 32.52 ve 58.79 ± 36.07 , $p=0.123$). RF titreleri ile Larsen skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0.113$, $p=0.221$).

Anti-CCP Antikoru ile Akut Faz Reaktanları ve İnflamasyon Belirteçleri Arasındaki ilişki

Anti-CCP antikor pozitif olan hastaların ortalama CRP titresi (23.23 ± 30.82 mg/L ve 13.14 ± 17.20 mg/L, $p=0.035$), ortalama ESH (33.52 ± 25.38 mm/saat ve 26.63 ± 30.05 mm/saat, $p=0.021$) ve ortalama lökosit sayısı (8.22 ± 2.54 K/uL ve 6.73 ± 2.91 K/uL, $p=0.001$) değerleri anti-CCP antikor negatif olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ancak, RA hastalarında anti-CCP titreleri ile serum CRP düzeyi ($r=0.112$, $p=0.220$), ESH ($r=0.159$, $p=0.080$), lökosit sayısı ($r=0.172$, $p=0.058$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. RF pozitif hastaların ortalama CRP titresi (23.62 ± 28.63 mg/L ve 14.39 ± 25.37 mg/L, $p=0.013$) ve ortalama ESH (35.75 ± 25.85 mm/saat ve 24.64 ± 27.78 mm/saat, $p=0.002$) RF negatif olanlara göre anlamlı olarak

daha yüksek saptanmıştır. Lökosit sayısı açısından RF pozitif ve negatif hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (8.10 ± 2.84 K/uL ve 7.17 ± 2.55 K/uL, $p=0.096$). Hasta grubunda RF titreleri ile CRP düzeyi $r=0.275$, $p=0.002$) ve ESH ($r=0.324$, $p=0.00$) arasında zayıf da olsa anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Buna karşın, RF titreleri ile lökosit sayısı arasında benzeri bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0.175$, $p=0.053$).

Anti-CCP ve Eklem dışı Tutulum İlişkisi

122 RA hastasının 15'inde (%12.3) extraartiküler tutulum saptanmıştır. Bunların altısında (%4.9) akciğer tutulumu, beşinde (%4.1) subkutan nodül, dördünde (%3.3) Sjögren sendromu bulunmuştur. Eklem dışı tutulum varlığı ile anti-CCP antikor serum titresi ve anti-CCP antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Yine ekstraartiküler tutulum varlığı ile serum RF titresi ve RF pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

Anti-CCP ve DMARD İlişkisi

Çalışmaya dâhil edilen 122 RA hastasının 98'i (%80.3) tekli veya kombine DMARD tedavisi alıyordu. 58 hasta (%47.5) metotreksat, 60 hasta (%49.2) kinin türevleri (hidroksiklorokin veya klorokin), 42 hasta (%34.4) Salazopyrine (salisilazosulfapiridin), 78 hasta (%63.9) steroid (Prednol, Deltacortil, Flantadin), 12 hasta (%9.8) Arava (Leflunomide), bir

hasta (%0.8) biyolojik ajan (Infliximab) kullanıyordu. Her bir ilaç için kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF değerleri arasındaki farklar Tablo 3'de gösterilmiştir. Metotreksat kullanan ve kullanmayan hastaların anti-CCP antikor titreleri karşılaştırıldığında kullanan hasta grubunda ortalama anti-CCP antikor titresi kullanmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu saptanmıştır (99.91 ± 89.14 RU/ml ve 66.29 ± 82.33 RU/ml; $p=0.009$). Metotreksat kullanan hastaların ortalama RF titresi ile kullanmayan hastaların RF titresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (120.32 ± 160.32 IU/ml ve 73.94 ± 119.45 IU/ml; $p=0.054$). Diğer ilaçlardan herhangi biri için kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titrelerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmaya dahil edilen RA hastalarının %66.4'ünün serumunda anti-CCP antikor pozitif olarak saptanmıştır. Anti-CCP antikoru özgülüğü ise %100 olarak saptanmıştır. Bu duyarlılık ve özgüllük sonuçları önceki çalışmalarla uyum göstermektedir (7,8,11,39). Hastaların sadece %59'unda RF pozitif olarak saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesindeki değişiklikler ve tedaviye cevap ile RF'nin anti-CCP'ye göre daha büyük dalgalanmalar ve düşüşler gösterdiği saptanmıştır

Tablo 3: İlaç kullanan ve kullanmayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titreleri

	İlaç kullanan ortalama anti-CCP (RU/ml)	İlaç kullanmayan ortalama anti-CCP (RU/ml)	P	İlaç kullanan ortalama RF (IU/ml)	İlaç kullanmayan ortalama RF (IU/ml)	P
Metotreksat	99.91±89.14	66.29±82.33	=0.009	120.32±160.32	73.94±119.45	=0.054
Kinin türevi	82.65±87.72	81.91±86.88	=0.679	74.02±112.34	117.26±163.35	=0.264
Salisilazosulfapiridin	85.95±89.55	80.35±86.04	=0.491	97.14±138.78	95.38±144.07	=0.922
Steroid	86.02±88.05	75.65±85.50	=0.285	101.50±153.31	86.21±119.39	=0.970
Leflunomide	77.79±93.84	82.77±86.59	=0.847	84.41±151.88	97.25±141.22	=0.248
DMARD	85.41±88.46	69.49±80.90	=0.307	94.52±142.95	101.99±139.27	=0.485

(40,41). Çalışmamızda incelenen hasta popülasyonu hastalık süreleri iki yılın üstünde bulunan ileri RA olgularından oluşmuştur. İleri dönem RA hastalarında yapılan diğer çalışmalarda da anti-CCP antikorunun duyarlılığının RF'den yüksek olduğu gösterilmiştir (8,42). RF negatif olan hastaların %32'sinde anti-CCP antikorunun pozitif olduğu, anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların %19.8'inde RF'in negatif olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar anti-CCP antikorunun tanısallık anlamındaki üstünlüğünü vurgulamaktadır ve önceki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (19,43). Hastalarda anti-CCP titreleri ile RF arasında çok kuvvetli olmasa da anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Ortalama serum anti-CCP antikoru titresinin RF pozitif olanlarda negatif olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bazı araştırmalarda bu çalışmada saptanan ilişki gösterilirken (7,44,45) bazılarında ise bu bağlantı bulunamamıştır (46).

Bu çalışmada anti-CCP antikoru titreleri ve pozitifliğinin daha yüksek DAS28 skoru ile saptanan daha ağır hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da anti-CCP antikorunun daha kötü prognozla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Daha önce yapılan longitudinal çalışmalarda başlangıçta anti-CCP antikoru pozitif bulunan hastalarda izlem sonunda DAS28 skorunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7,47,48). İki ayrı kesitsel çalışmada da anti-CCP antikoru ile DAS28 skoru arasında bu çalışmadakine benzer bir ilişkinin bulunduğu ortaya konmuştur (8,45). Çalışmamızda RF pozitifliği ve titreleri ile de yüksek DAS28 skorları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. RF daha önce pek çok araştırmacı tarafından ağır hastalık aktivitesi ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (49,50). Ancak her çalışmada bu bağlantı gösterilememiştir (8). Diğer klinik hastalık aktivitesi parametreleri açısından değerlendirildiğinde; çalışmamızda anti-CCP antikoru pozitifliği ve titreleri ile ŞES ve hekime göre global hastalık aktivitesi skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. RF titreleri ile ŞES arasında zayıf bir korelasyon olduğu saptanmış; ancak RF pozitif ve negatif hastalar arasında ŞES açısından bir fark

bulunamamıştır. RF pozitifliği ve titreleri ile hekime göre global hastalık aktivitesi skorları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu bulguların ışığında anti-CCP pozitif hastaların hekime geldiklerinde daha ağır bir klinik tablo sergiledikleri kanısına varılmıştır. Rönnelid ve ark., Kastbom ve ark., van der Helm-van Mil ve ark. yaptıkları çalışmalarda başlangıçta anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda izlem sonucunda daha fazla ŞES bulunduğunu ve hekime göre global hastalık aktivitesi skorlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (7,48,51). Çalışmamızda ayrıca, anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların ortalama HES ve sabah tutukluğu sürelerinin anlamlı olarak anti-CCP negatif hastalardan daha yüksek olduğunu saptanmıştır. RF pozitifliği ile benzer bir ilişki bulunamamıştır. Eklem hassasiyeti ve sabah tutukluğu eklemdeki inflamasyonun belirteçleridir. İnflamasyon sonucu ortaya çıkan metabolik ürünlerin sabah tutukluğuna sebep olduğu düşünülmektedir. Her ikisinin de anti-CCP pozitif hastalarda daha yüksek saptanmaları inflamatuvar sürecin bu hastalarda daha ağır geçtiğini göstermeleri bakımından anlamlıdır.

Zaman içerisinde RA hastalarında görülen eklem harabiyetindeki birikim günlük aktiviteleri yerine getirmede güçlüğü ya da daha ileri boyuta ulaşırsa hiç yapamamaya yol açmaktadır. Çalışmamızda anti-CCP pozitif olan hastalarda fonksiyonel kaybın daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anti-CCP antikoru pozitif hastaların ortalama HAQ skoru anti-CCP negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunurken RF pozitifliği ile böyle bir ilişki bulunmamıştır. Buna karşın, RF titreleri ile HAQ skoru arasında zayıf da olsa bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Literatürde anti-CCP antikoru pozitifliği ve HAQ skoru ilişkisi konusunda birbiri ile çelişen yayınlar mevcuttur. Çoğu çalışmada bu ilişki gösterilemezken (7,8,25,51,52) Ülkemizde yapılan iki çalışmada anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların HAQ skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptanmıştır (45,53). Bir başka çalışmada Quinn ve ark. özellikle seronegatif hastalarda yüksek anti-CCP titreleri ile fonksiyonel kayıp arasında ilişki bulunduğunu göstermişlerdir (54).

Önceki çalışmalarda RA hastalığında eklemelerde geri dönüşümsüz hasarın ve erozif değişikliklerin en çok hastalığın ilk iki yılında gerçekleştiği gösterilmiştir (55,56). Bu nedenle bu çalışmada hastalık süresi en az iki yıl olan hastalar üzerinde çalışılmıştır. Çalışmamızda anti-CCP antikorunun pozitifliği ve titreleri ile Larsen skoru ile saptanan eklem hasarı arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. RF pozitif bulunmasının daha erozif hastalıkla ilişkili olması beklenebilir. Ancak bu çalışmada RF pozitifliği ve titreleri ile Larsen skoru arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu RF açısından şaşırtıcı bir sonuçtur. Çünkü literatürde RF'nin ağır eklem hasarı ile ilişkisini destekleyen birçok yayın bulunmaktadır (50,57). Ancak bu çalışmalarda erken RA olgularında ölçülen RF'nin eklem hasarı ile ilişkisi incelenmiştir. bu çalışmadaki hasta grubu ise ileri RA hastalarından oluşmaktaydı. RF'nin hastalık sürecinde, tedaviye cevapla anti-CCP'ye oranla daha çok değişiklik gösterdiği ve başlangıçta seropozitif olan hastaların zamanla negatifleştiği bilinmektedir (40,41). Çalışmamızda kullandığımız seronegatif hastaların bir kısmının hastalığın başlangıcında seropozitif olması nedeniyle RF ile Larsen skoru arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgu anti-CCP antikorlarının ileri RA olgularındaki eklem hasarını gösteren daha güvenilir bir serolojik belirteç olduğu hipotezini desteklemektedir.

Anti-CCP antikorları ve RF'nin radyolojik olarak saptanan eklem hasarı ile ilişkisini inceleyen daha önce yapılmış çalışmalar arasında çelişkiler mevcuttur. Anti-CCP antikoru ve IgMRF'ün etkinliğinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda; anti-CCP antikorunun özgüllüğünün RA tanısı koymakta daha üstün olduğu ancak IgMRF'nin hastalık prognozunu belirlemede daha iyi bir prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (40,58). Vittecoq ve ark. radyolojik olarak saptanan eklem hasarının progresyonunu öngörmeye etkili olan ana faktörün RF olduğunu söylemişlerdir. Ancak çalışmalarında anti-CCP ELISA değil, antisitrülinlenmiş filagrin kullanmışlardır (59). Jansen ve ark. anti-CCP antikorunun pozitif bulunmasının IgMRF'nin prediktif değerine sadece

küçük bir katkı sağladığını söylemişlerdir (60). Buna karşılık, daha sonra yapılan çalışmalarda anti-CCP antikorunun hastalık progresyonunu öngörmeye RF'den üstün olduğu yönünde veriler elde edilmiştir (7,43). Birçok çalışmada hastalığın erken döneminde anti-CCP antikoru saptanan hastalarda daha şiddetli bir klinik ilerleme ve daha ağır radyolojik eklem hasarının bulunduğu gözlemlenmiştir (25,47,48). Bunun yanı sıra, hastalığın başlangıcında ve hatta preklinik evrede saptanan anti-CCP pozitifliğinin hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkacak eklem hasarını belirlemede RF'den üstün olduğu bazı araştırmacılar tarafından vurgulanmıştır. Vencovsky ve ark. Larsen skorundaki iki yıllık progresyonu öngörmeye anti-CCP antikoru pozitifliğinin RF'den üstün olduğunu söylemişlerdir (61). Meyer ve ark., erken RA hastalarında yaptıkları beş yıllık izlem çalışmasının sonucunda başlangıçta anti-CCP ve APF antikorları pozitif olan hastalarda radyolojik eklem hasarı skorundaki artışın daha çok olduğunu RF ve AKA pozitif hastalarda böyle bir ilişkinin bulunmadığını göstermişlerdir (62). Berglin ve ark. preklinik evrede anti-CCP antikor pozitifliği saptanan RA hastalarında hastalığın başlangıcında ve iki yıllık izlem sonunda saptanan Larsen skorlarının negatiflere göre daha yüksek olduğunu, ancak preklinik evrede RF pozitifliği saptanan hastalarda böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptamışlardır (63). Bu çalışmada benzer şekilde ileri dönem RA hastalarında yapılan kesitsel bir çalışmada anti-CCP antikoru pozitifliği ve titreleri ile eklemde radyolojik olarak saptanan hasar arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilirken RF ile böyle bir ilişki bulunmamıştır (8).

Çalışmamızda RF negatif olup anti-CCP antikoru pozitif olan hastaların Larsen skorlarının RF negatif olup anti-CCP antikoru da negatif olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç RF negatif hastalarda anti-CCP antikorlarının ağır eklem hasarının bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da RF negatif hastalarda eklem hasarındaki progresyon için tek prediktif faktörün anti-CCP titresi olduğu ve

beş yıllık izlem sonucunda RF negatif anti-CCP pozitif hastalarda RF negatif anti-CCP negatif hastalara göre daha ağır eklem hasarı geliştiği saptanmıştır (54, 62). Çalışmamızın sonuçlarına göre RF negatif hastalarda mutlaka anti-CCP antikor pozitifliğinin incelenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada anti-CCP RA'da antikorlarının hastalık aktivitesinin klinik ve radyolojik belirteçlerinin yanı sıra serolojik belirteçleri ile de ilişkisi incelenmiştir. Anti-CCP antikoru pozitif bulunan hastalarda negatif bulunanlara göre CRP, ESH ve lökosit sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu ilişki anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda daha yüksek bir inflamatuvar cevabın olduğunu göstermektedir. Yine, çalışmamızda RF pozitifliği ile CRP ve ESH arasında anlamlı bir ilişki bulunurken lökosit sayısı ile böyle bir ilişkinin bulunmadığını saptanmıştır. Daha önceki yayınlarda yine bu konu ile ilgili birbiri ile uyumsuz sonuçlar mevcuttur. Bazı çalışmacılar anti-CCP antikoru pozitif hastalarla negatif olanlar arasında CRP, ESH düzeyleri ve lökosit sayısı açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır (45,64). Diğer bazı çalışmacılar ise anti-CCP antikoru pozitif olan hastalarda CRP ve ESH düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduklarını göstermişlerdir (7,47,48). Akut faz reaktanları inflamasyonun özgül olmayan belirteçleri oldukları için ırksal farklılıklar, ölçüm yöntemleri ve araya giren diğer inflamatuvar durumlar sebebi ile yapılan her çalışmada aynı sonuçların elde edilememiş olması olağandır.

Çalışmamızda anti-CCP ve RF pozitifliği ile eklem dışı tutulum arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde RF pozitif hastalarda eklem dışı tutulumun daha fazla olduğu ancak anti-CCP pozitif hastalarda böyle bir ilişkinin saptanmadığını belirten yayınlar bulunmaktadır (42,45). Bu çalışmada RF pozitif hastalarda böyle bir ilişki saptanamamasının sebebinin hastaların aldıkları tedavilerden ve hasta grubumuzdaki eklem dışı tutulumun azlığından kaynaklanıyor olabileceği kanısına varılmıştır.

Bu çalışmada DMARD tedavisi alan ve almayan hastaların ortalama anti-CCP ve RF titreleri kendi aralarında karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır. İlaçların her biri ayrı ayrı incelendiğinde metotreksat kullanan hastaların ortama anti-CCP antikoru titrelerinin kullanmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlenmiştir. Bunun sebebinin hastaların muayeneye geldiklerinde hekim tarafından anti-CCP antikoru düzeyleri bilinmese de daha ağır bir klinik tablo sergiledikleri için tedavilerinde metotreksat kullanımının tercih edilmesinden dolayı olabileceği kanısına varılmıştır. Bu, çalışmanın diğer bulguları ile de uyumludur. Kastbom ve ark. da bu çalışmanın bulgularını destekler biçimde anti-CCP pozitif hastalarda anti-CCP durumu tespit edilmeden önce DMARD tedavisine başlanmasının daha fazla olduğunu ve metotreksat kullanımının anti-CCP pozitif grupta negatif olan gruba göre daha fazla olduğunu saptamışlardır (7).

Özetle, bu çalışmada anti-CCP antikoru bulunan hastalarda hastalık aktivitesinin daha şiddetli, fonksiyonel kaybın daha fazla ve radyolojik bulguların daha ağır olduğu saptanmıştır. Çalışmamız kesitsel olarak düzenlenmiş olduğu için neden-sonuç çıkarımlarına gitmeyi zorlaştırmıştır. Ancak elde edilen veriler ve gösterilen ilişkiler RA hastalarında anti-CCP antikoru varlığının daha agresif klinik prognozla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir. Anti-CCP antikorunun RA hastalığının klinik takibinde, fonksiyonel kaybın ve radyolojik olarak saptanan eklem hasarının değerlendirilmesinde ve erken dönemde daha agresif tedavi gerektiren hastaların seçiminde faydalı bir belirteç olabileceği düşüncesine varılmıştır. Ancak anti-CCP antikorlarının RA hastalığındaki gerçek değerlerini ortaya koyabilmek için ileri dönemde moleküler ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990; 322(18): 1277-89.
2. Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası 1999; 269-78.
3. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. *Epidemiol Rev.* 1981;3: 27-44.
4. Buch M, Emery P. The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hosp Pharm* 2002; 9: 5-10.
5. Weissmann G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2004 ;10(3 Suppl): S26-31.
6. Griesmacher A, Peichl P. Autoantibodies associated with rheumatic diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2001 ; 39(3): 189-208.
7. Kastbom A, Strandberg G, Lindroos A, Skogh T. Anti-CCP antibody test predicts the disease course during 3 years in early rheumatoid arthritis (the Swedish TIRA project). *Ann Rheum Dis.* 2004 ;63(9): 1085-9.
8. del Val del Amo N, Ibanez Bosch R, Fito Manteca C, Gutierrez Polo R, Loza Cortina E. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatoid arthritis: relation with disease aggressiveness. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(3): 281-6.
9. van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res.* 2000;2(4): 249-51. Epub 2000 May 24.
10. Khosla P, Shankar S, Duggal L. Anti CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *J Indian Rheumatol Assoc* 2004 ; 12 : 143 -46.
11. van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2002; 60(10): 383-8.
12. López-Hoyos M, Marquina R, Tamayo E et al. Defects in the regulation of B cell apoptosis are required for the production of citrullinated peptide autoantibodies in mice. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(8):2353-61.
13. Vossenaar ER, Nijenhuis S, Helsen MM et al. Citrullination of synovial proteins in murine models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(9): 2489-500.
14. Zhou Z, Ménard HA. Autoantigenic posttranslational modifications of proteins: does it apply to rheumatoid arthritis? *Curr Opin Rheumatol.* 2002; 14(3): 250-3.
15. Suzuki A, Yamada R, Chang X et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003; 34(4): 395-402.
16. Schellekens GA, de Jong BAW, Van den Hoogen FHJ, Van de PutteLBA, Van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998, 101(1): 273-81.
17. Sebbag M, Simon M, Vincent C et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest.* 1995; 95(6): 2672-9.
18. Schellekens GA, Visser H, de Jong BA et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum.* 2000 43(1): 155-63.
19. Zendman AJ, van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(1): 20-5.
20. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(9): 870-4.
21. Suzuki K, Sawada T, Murakami A et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2003; 32(4): 197-204.
22. Vasishta A. Diagnosing early-onset rheumatoid arthritis: the role of anti-CCP antibodies. *Am Clin Lab.* 2002; 21(7): 34-6.
23. Pinheiro GC, Scheinberg M A, Aparecida da Silva M, Maciel S. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in advanced rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2003; 139(3): 234-5.
24. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(10): 2741-9.
25. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(8): 1831-5.
26. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 380-6.

27. Visser H, le Cessie S, Vos K, Breedveld FC, Hazes JMW. How to diagnose rheumatoid arthritis early; a prediction model for persistent (erosive) arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 357-65.
28. van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(3): 709-15.
29. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res*. 2000; 2(3): 236-43.
30. Bukhari M, Harrison B, Lunt M, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Time to first occurrence of erosions in inflammatory polyarthritis: results from a prospective community-based study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(6): 1248-53.
31. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315-24.
32. Smolen JS, Breedveld FC, Eberl G et al. Validity and reliability of the twenty-eight-joint count for the assessment of rheumatoid arthritis activity. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1): 38-43.
33. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1983; 34(2): 234-9.
34. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(1): 44-8.
35. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980; 23(2): 137-45.
36. Boini S, Guillemin F. Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(9): 817-27.
37. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)*. 1977; 18(4): 481-91.
38. Larsen A. How to apply Larsen score in evaluating radiographs of rheumatoid arthritis in long-term studies. *J Rheumatol*. 1995; 22(10): 1974-5.
39. Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2005; 44(11): 1122-6.
40. Mikuls TR, O'Dell JR, Stoner JA et al. Association of rheumatoid arthritis treatment response and disease duration with declines in serum levels of IgM rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(12): 3776-82.
41. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalu S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(3): R264-72.
42. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12): 1587-93.
43. Vallbracht I, Rieber J, Oppermann M, Förger F, Siebert U, Helmke K. Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(9): 1079-84.
44. Zeng X, Ai M, Tian X et al. Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated Peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7): 1451-5.
45. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(1): 17-23.
46. Bongi SM, Manetti R, Melchiorre D et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA. *Autoimmunity*. 2004; 37(6-7): 495-501.
47. Forslind K, Ahlmen M, Eberhardt K, Hafstrom I, Svensson B; BARFOT Study Group. Prediction of radiological outcome in early rheumatoid arthritis in clinical practice: role of antibodies to citrullinated peptides (anti-CCP). *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(9): 1090-5.
48. Ronnelid J, Wick MC, Lampa J et al. Longitudinal analysis of citrullinated protein/peptide antibodies (anti-CP) during 5 year follow up in early rheumatoid arthritis: anti-CP status predicts worse disease activity and greater radiological progression. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(12): 1744-9.
49. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(3): 246-53.

50. Masi AT, Maldonado-Cocco JA, Kaplan SB, Feigenbaum SL, Chandler RW. Prospective study of the early course of rheumatoid arthritis in young adults: comparison of patients with and without rheumatoid factor positivity at entry and identification of variables correlating with outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 1976; 4(4): 299-326.
51. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, Breedveld FC, Toes RE, Huizinga TW. Antibodies to citrullinated proteins and differences in clinical progression of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(5): R949-58
52. Bas S, Genevay S, Meyer O, Gabay C. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, IgM and IgA rheumatoid factors in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(5): 677-80.
53. Samanci N, Ozdem S, Akbas H et al. Diagnostic value and clinical significance of anti-CCP in patients with advanced rheumatoid arthritis. *J Natl Med Assoc.* 2005; 97(8): 1120-6.
54. Quinn MA, Gough AK, Green MJ et al. Anti-CCP antibodies measured at disease onset help identify seronegative rheumatoid arthritis and predict radiological and functional outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(4): 478-80.
55. Mottonen TT. Prediction of erosiveness and rate of development of new erosions in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47(8): 648-53.
56. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995; 34 Suppl 2: 74-8.
57. Dorner T, Egerer K, Feist E, Burmester GR. Rheumatoid factor revisited. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16(3): 246-53.
58. Bas S, Perneger TV, Seitz M, Tiercy JM, Roux-Lombard P, Guerne PA. Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41(7): 809-14.
59. Vittecoq O, Pouplin S, Krzanowska K et al. Rheumatoid factor is the strongest predictor of radiological progression of rheumatoid arthritis in a three-year prospective study in community-recruited patients. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42(8): 939-46.
60. Jansen LM, van Schaardenburg D, van der Horst-Bruinsma I, van der Stadt RJ, de Koning MH, Dijkmans BA. The predictive value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1691-5.
61. Vencovsky J, Machacek S, Sedova L et al. Autoantibodies can be prognostic markers of an erosive disease in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(5): 427-30.
62. Meyer O, Labarre C, Dougados M et al. Anticitrullinated protein/peptide antibody assays in early rheumatoid arthritis for predicting five year radiographic damage. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(2): 120-6.
63. Berglin E, Johansson T, Sundin U et al. Radiological outcome in rheumatoid arthritis is predicted by presence of antibodies against cyclic citrullinated peptide before and at disease onset, and by IgA-RF at disease onset. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(4): 453-8.
64. Greiner A, Plischke H, Kellner H, Gruber R. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-citrullin antibodies, and IgM and IgA rheumatoid factors with serological parameters of disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1050: 295-303.

THE CYTOLOGICAL EVALUATION OF BLADDER AND LUNG CARCINOMA RATES ON THE WORKERS EXPOSED TO INDUSTRIAL CHEMICALS

Endüstriyel kimyasallara maruz kalan işçilerde mesane ve akciğer kanser oranlarının sitolojik incelemeyle değerlendirilmesi

Serpil OĞUZTÜZÜN¹, Mehtap AYDIN², Z.Aytül ÇAKMAK³, Murat KILIÇ¹, Ümit YIRTICI¹, Meral ATAY⁴, Müzeyyen ÖZHAVZALI⁵, Erdal YILMAZ⁶, Emine Ö.KARAASLAN⁷

¹Kırıkkale Üniversitesi,
Biyoloji Bölümü, KIRIKKALE

²Sanataryum Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Patoloji Bölümü,
ANKARA

³Kırıkkale Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD,
KIRIKKALE

⁴Hannover Cytology Institute,
GERMANY

⁵Kırıkkale Üniversitesi,
Matematik Bölümü, KIRIKKALE

⁶Kırıkkale Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Üroloji ABD,
KIRIKKALE

⁷Kırıkkale Üniversitesi,
Kimya Bölümü, KIRIKKALE

Geliş Tarihi: 13.02.2009

Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:

Serpil OĞUZTÜZÜN
Kırıkkale Üniversitesi,
Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü,
71450 Yahşihan, KIRIKKALE

Tel : +90 318 357 4242-1508

Fax : +90 318 357 24 61

E-posta : soguztuzun@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Kırıkkale’de endüstriyel kimyasallara maruz kalan işçilerin, mesane ve akciğer kanseri oranlarının idrar ve balgam sitolojisi yöntemleri uygulanarak değerlendirilmesidir.

Yöntem: Barut fabrikasında çalışan 123 işçinin idrar sitolojisi örnekleri, ağır silah ve çelik, silah ve mühimmat fabrikalarında çalışan 408 işçinin balgam sitoloji örnekleri Papanicolaou yöntemiyle hazırlanmış ve ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir.

Bulgular: 123 işçiden 15’inin idrarında atipik sitolojik bulgular görülmüştür. Bu işçilerin hiçbirinde önceden mesane kanseri hikâyesi belirlenmemiş ve ultrasonlarında da anormal bulgular görülmemiştir. 408 işçinin 209’u nun balgam sitoloji uygunsuz materyal nedeniyle değerlendirmeye alınamamıştır. Kalan 199 işçiden 103’ünde normal sitoloji, 33’ünde skuamöz metaplazi, 2’sinde displazi belirlenirken, 61 işçide de inflamasyon görülmüştür. İşçilerin kimyasallara maruziyet süresi ve sitoloji bulguları arasında bilimsel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$). Günde 20 adetten fazla sigara içenlerde anormal balgam (%1,2) ve idrar (%13) sitoloji bulguları saptanmasına karşın istatistiksel olarak yalnızca balgam sitolojisi sonuçlarıyla sigara alışkanlığı arasında bir kolerasyon bulunmuştur ($p=0.015<0.05$).

Sonuç: Sitolojik yöntemlerin uygulanmasının kolay ve ucuz olması ayrıca veinvaziv işlemlere gerek duyulmaması nedeniyle özellikle mesane ve akciğer kanserinin erken tanısında ve kitle taramalarında faydalı bir yöntem olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İdrar sitolojisi, balgam sitolojisi, tarama, kimyasal karsinojenler, erken teşhis, mesleki maruziyet.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the ratios of bladder and lung carcinomas of workers exposed to industrial chemicals in Kırıkkale, Turkey by urinary and sputum cytology methods.

Method: Urinary cytology preparations for a total of 123 workers in the gun powder production plant and sputum cytology preparations for a total of 408 workers in the heavy gun and steel, gun, and ammunition plants were prepared using Papanicolaou staining and evaluated by light microscopy.

Results: For the cytological diagnoses of voided urine in all 123 workers, 15 workers had atypical cytological findings. None of them had a prior history of bladder cancer and no significant abnormality was found in their ultrasound examinations. Regarding the cytologic diagnoses of sputum in 408 workers, 209 individuals could not be evaluated because of

inappropriate materials. Of the remaining 199 workers, 103 of them had results within normal limits while 33 of them showed squamous metaplasia, 2 dysplasia and 61 inflammations. No statistically significant relatedness could be found between the workers' exposure time to chemicals and the cytological findings ($p>0.05$). Although abnormal cytological findings of sputum (1.2%) and urine (13%) was found for the smokers of more than 20 cigarettes a day, a statistical correlation was determined between only sputum cytology results and smoking habits ($p=0.015<0.05$).

Conclusion: Because of Cytological methods being easy to apply and relatively inexpensive in addition to not requiring invasive operations, these methods can be used especially for monitoring and early detection of human bladder and lung carcinomas.

Key Words: Urine cytology, sputum cytology, screening, chemical carcinogens, early diagnosis, occupational exposure

INTRODUCTION

Urine cytology is regarded as a valuable screening method for the detection of preclinical bladder cancer among workers in the British dyestuffs industry (1). Detection of a developing bladder cancer before the onset of symptoms offers opportunities for earlier intervention and, possibly, an improved outcome (1).

The most important known risk factor for bladder cancer in North America and Europe is smoking which increases the risk two to five fold and which may be responsible for as many as 50% of all cases (2). Bladder cancer has long been recognized as an occupation-related cancer. It has been estimated that as much as 20% of bladder cancer cases could be attributable to occupational carcinogens (3). There are several known and suspected occupational bladder carcinogens, some of which have been recognized for many decades. Most notable among these are 2-naphthylamine and benzidine, which have been associated with relative risks among highly exposed workers (4). Excess risks of bladder cancer have been documented with cohort studies from several industries: magenta or auramine manufacturing, the rubber industry, aluminum production, and coal gasification. However, some of these industries have been transformed or virtually eliminated, and it is not clear whether substantial risks of occupational bladder cancer remain (5).

Sputum screening for lung cancer is an area that has been significantly researched by different groups. Saccomanno and coworkers (6) collected sputum samples from workers in uranium mines deemed to be at high risk for developing lung cancer. Their sputum was found to harbour atypical cells and patients with these abnormalities overtime developed lung cancer. The link between abnormal sputum cytology and lung cancer development has been subsequently confirmed in other studies (7-9).

Due to expansion of industrialization and urbanization, the prevalence of respiratory disorders has been increased. Occupational respiratory disorders have been recognized for centuries (10,11). Industrial dust, smoke and fumes and poor working environment have been recognized as important causative factors in increasing the prevalence of lung carcinoma among industrial workers. Age, smoking habit, duration and type of exposure at working sites, nutritional and socio-economic status, etc. are known contributory factors (12,13).

The present article reports on a study of cytological monitoring of sputum and urine in workers exposed to chemicals such as ethyl acetate, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, thinner, ether, hydrochloric acid, sulphuric acid, diethyl ether, lead, lead vapor, benzene, nitrotoluene, 2,4-dinitrotoluene, 2,4,

6-trinitrotoluene, nitroglycerin, nitrocellulose, carbon black, asbestos in the heavy gun and steel, gun, gunpowder production and ammunition plants in Kırıkkale, Turkey. It is well known that some of above mentioned chemicals are among important carcinogens, and they have strong toxicity (14-30).

MATERIAL AND METHODS

In this study, urine samples from 123 workers at the gun powder plant and 408 workers at the heavy gun and steel, gun, and ammunition plants who were exposed the chemicals such as ethyl acetate, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, thinner, ether, hydrochloric acid, sulphuric acid, diethyl ether, lead, lead vapor, benzene, nitrotoluene, 2,4-dinitrotoluene, 2,4,6-trinitrotoluene, nitroglycerin, nitrocellulose, carbon black, asbestos were searched by cytological examination. The ages of workers range between 28-58 years. All are male. Their smoking habits were also searched by questionnaire.

The gunpowder production plant in Kırıkkale, Turkey, manufactures and processes carcinogenic chemicals. The 123 workers were exposed to toxic chemicals at various stages were examined for urine cytology. A screening program for early diagnosis of bladder cancer was organized for those workers who were identified and persuaded to participate in this study. In total, 123 voided urines were prefixed by adding equal volumes of 50% ethanol to the specimens. They were prepared using the membrane filter method of 123 and Papanicolaou staining. All cytology specimens were evaluated by a pathologist (M. Atay from Hannover Cytology Clinic, Germany). The cytological diagnoses classified each specimen as "Positive", "Suspicious", "Atypical" or "Negative". The "positive" category was for nuclear abnormalities for the diagnosis of cancer (31). "Suspicious" indicated similar changes that were suggestive but for some reason (e.g., paucity of cells), were not conclusive for cancer. "Atypical" indicated qualitatively similar

but lesser nuclear abnormalities, below the level of cancer. "Negative" indicated only normal urothelial cells or non-neoplastic abnormalities.

A total of 408 workers in the heavy gun, steel, gun and ammunition plants who were exposed to the toxic chemicals were examined for sputum cytology. For each sputum examination, four cytological slides were prepared. The smears were stained by the Papanicolaou technique. The slides were screened and evaluated independently by a pathologist (M. Aydın from Sanatorium Education and Research Hospital, Ankara, Turkey) as not appropriate for diagnosis, normal, squamous metaplasia, dysplasia (32). For data analysis, the sputum cytology diagnoses were first categorized into five groups: (a) inappropriate specimen (containing no informative bronchial epithelial cells and macrophage cells), (b) normal (negative), (c) inflammation, (d) squamous metaplasia, and (e) dysplasia.

The statistical relationships between workers' cytological diagnosis and their smoking status and the time of exposure to toxic and carcinogenic chemicals were examined by Kendal Tau c test for checking whether they were in concordance or not.

RESULTS

Qualitative modifications (cellular changes, inflammatory infiltrate, metaplasia and dysplasia) in the urine of 123 workers, occupationally exposed to toxic chemicals, were evaluated. The 103 of them were negative, 5 of them were inflammation and 15 of them were atypical cases. The 65 workers exposed to chemicals for less than 15 years had 55 negative, 2 inflammation and 8 atypical cases. Moreover, 58 workers exposed to chemicals for more than 15 years had 48 negative, 3 inflammation and 7 atypical cases (Table 1).

The 96 smokers of 123 urine cytology, 79 had normal transitional epithelia, 5 had inflammatory

cells, erythrocytes and metaplasia, and 12 had atypical changes (Figure 1-3) However, in the cytological examination of 27 non-smokers, 24 samples were normal and 3 samples showed atypical urothelial epithelia (Table 1).

Statistically the urine cytology results are not correlated with the duration of exposure ($p=0.812$) and smoking habits ($p=0.571$) according to Kendall's tau c and Kappa Tests.

For monitoring and possible early diagnosis, further investigation was realized by ultrasound. The 15 subjects with atypical cytology had no significant abnormalities as observed by ultrasound.

According to the sputum cytological results, out of 199 workers, 103 had results within normal limits, 33 had squamous metaplasia while 2 persons had dysplasia, and 61 persons had inflammation (Figures 3-6).

The 136 workers who were exposed to chemicals for less than 15 years had the following cases: 72 negative, 39 inflammations, 24 metaplasias and one dysplasia. Moreover, 63 workers who were exposed to chemicals for more than 15 years had the following cases: 31 negative, 22 inflammations, 9 metaplasia and one dysplasia (Table 2).

Out of 161 smokers, 77 had normal cytology, 52 had inflammation, 30 had metaplasia, and 2 had

dysplasia in their sputum cytology. However, out of 38 non-smokers, 26 had normal cytology, 9 had inflammation, and 3 had metaplasia (Table 2).

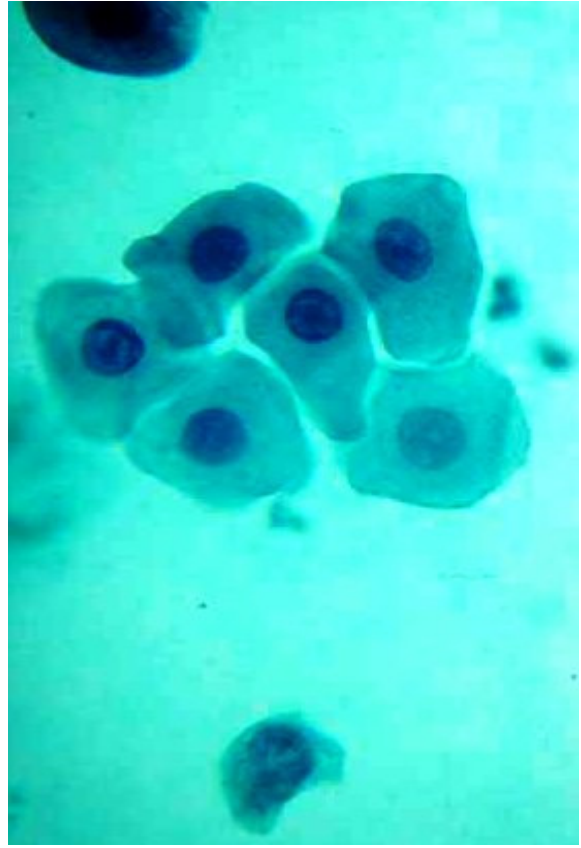


Figure 1. Squamous cell metaplasia in urine cytology. Metaplasia cells have hyperchromatic nucleus (PAP, x200).

Table 1. Duration of exposure to chemicals, smoking status and urinary cytological diagnosis of workers at the gun powder production plant in Kırıkkale.

		Cytological diagnosis			Total
		Negative	Inflammation	Atypical	
Exposure to chemicals	≤15 years	55	2	8	65
	>16 years	48	3	7	58
Total		103	5	15	123
Smoking status	Non-smokers	24	-	3	27
	<20 pcs/day	19	3	5	27
	>20 pcs/day	60	2	7	69
Total		103	5	15	123

Statistically the sputum cytology results were not correlated with the duration of exposure ($p=0.737$) and but correlated with smoking habits ($p=0.015<0.05$) according to Kendall's tau c and Kappa Tests.

DISCUSSION

Since the initial report of Crabbe and coworkers (1), many cohorts of high-risk industrial workers have been studied with cytological methods. The ability of cytological screening to ultimately improve the clinical outcome of occupational bladder cancer has been debated (33-35). Both industrial screening and follow-up of known tumors confirmed that urine cytology could detect important but occult lesions,

particularly non-papillary carcinoma in situ (CIS) and associated small infiltrating carcinomas. Cytology also detected several lesser atypias in flat urothelium, below the level of CIS (36-40).



Figure 2. Atypical or dysplastic cells in urine cytology. (PAP, x200)

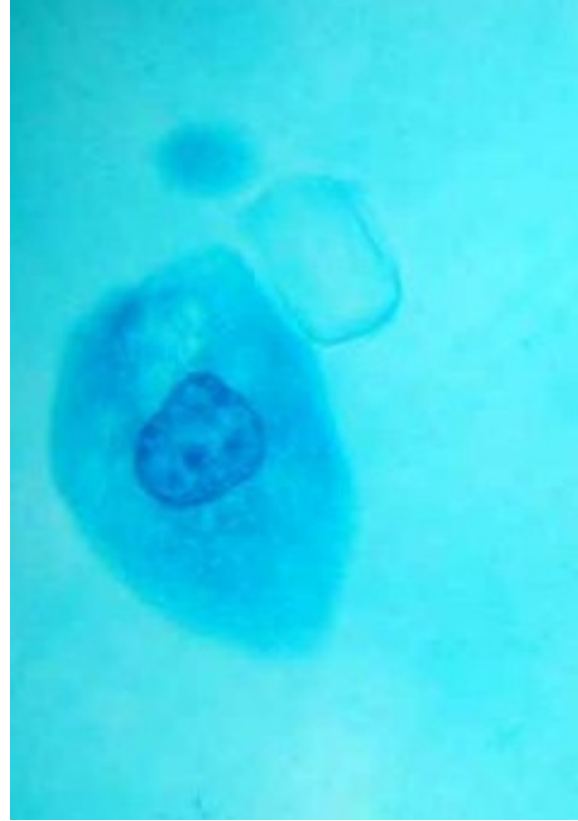


Figure 3. Atypical or dysplastic cells in urine cytology. They have nucleolus and high nucleus/cytoplasm ratio (PAP, x400)

Table 2. Duration of exposure to chemicals, smoking status and sputum cytological diagnosis of workers at the gun powder production plant in Kırıkkale.

		Cytological diagnosis				Total
		Negative	Inflammation	Atypical	Dysplasia	
Exposure to chemicals	≤15 years	31	22	9	1	63
	>16 years	72	39	24	1	136
Total		103	61	33	2	199
Smoking status	Non-smokers	26	9	3	-	38
	<20 pcs/day	40	20	10	-	70
	>20 pcs/day	37	32	20	2	91
Total		103	61	33	2	199

The incidence of urothelial and renal cancer cases found in miners exposed to explosives containing dinitrotoluenes (DNT) was increased by a factor of 4.5 and 14.3, respectively (41). Morbidity of total malignant tumors in males was markedly higher in Chinese trinitrotoluene (TNT) factory workers than controls (relative risk, 2.3; ref. 42). Puntoni and coworkers (43) investigated the frequency of lung and bladder cancers in a group of 2286 longshoremen employed at the Geneva dockyard who were exposed occupationally to carbon-black dust. They identified 208 cancers, 53 lung cancers and 32 bladder cancers. They founded that the longshoremen who were exposed to high concentrations of carbon black had a significantly increased frequency of bladder cancer.

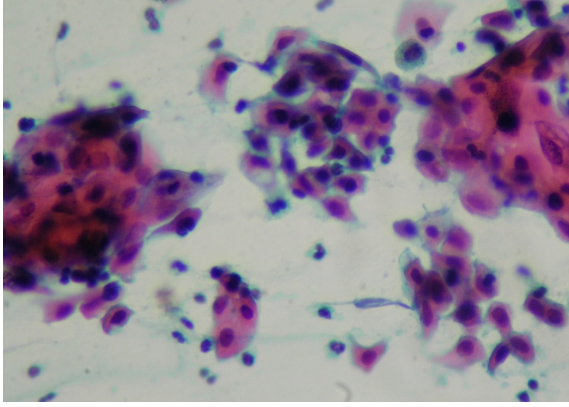


Figure 3. Hyperchromatic squamous metaplasia cell groups in sputum. (PAP, x200)

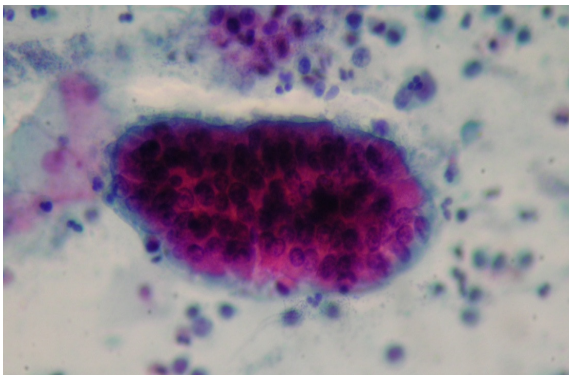


Figure 4. Bronchiolar hyperplasia cell groups in sputum (PAP, x200)

Glashan and coworkers considered mild atypia to be the earliest detectable abnormality in developing industrial bladder cancer (37).

In the present study, 123 workers in the gunpowder factory, occupationally exposed to toxic chemicals, were evaluated by urine cytology. The 65 workers who had been exposed to chemicals for less than 15 years had 2 inflammation and 8 atypical cases. Moreover, 58 workers who had been exposed to chemicals for more than 15 years had 3 inflammation and 7 atypical cases. In addition, the 96 smokers of 123 urine cytology, 5 had inflammatory cells, erythrocytes

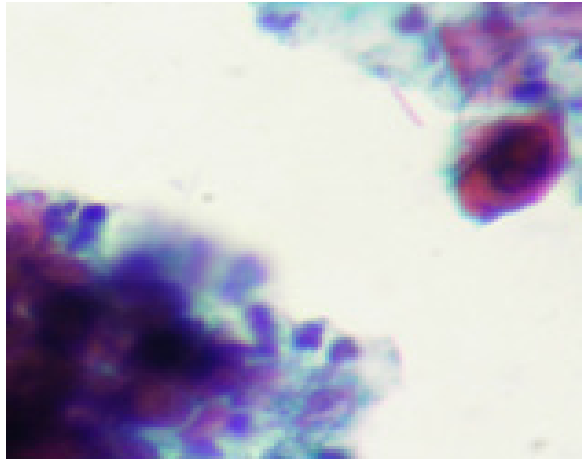


Figure 5. Dysplastic cell with high nucleus/cytoplasm ratio in sputum (PAP, x400)

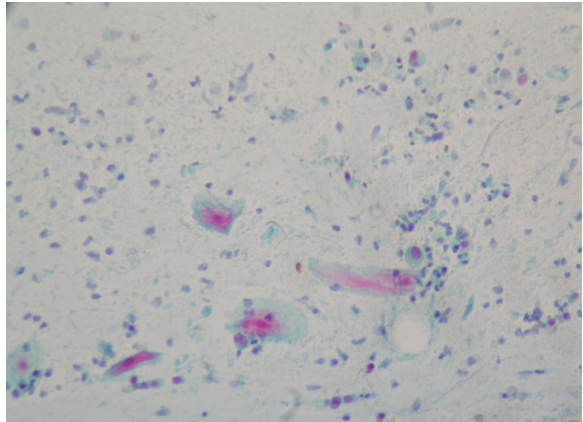


Figure 6. Inflammatory case from sputum (PAP, x100)

and metaplasia, and 12 had atypical changes. However, in the cytological examination of 27 non-smokers, 3 samples were showed atypic urothelial epithelia. Although we found that the smokers had 5 inflammation and 12 atypia cases, while non-smokers had 3 atypia cases, statistically, the results were not correlated with time of exposure and smoking habits ($p>0.05$). We conclude that a larger sample size should be used for this kind of monitoring.

The diagnostic yield of sputum cytology is known to vary in relation to tumor location. Its greatest use is in the identification of central tumors, and it is of little or no value in the identification of peripheral cancers (44).

The workers in the gunpowder factory under study had exposure to a variety of irritants and smoke containing gunpowder, carbon monoxide, thinner, carbon particles, metal fumes from lead, oxides of iron and nitrogen, aldehydes, sulfur dioxide, hydrogen chloride etc. They cause widespread bronchial narrowing by directly injuring the airway mucosa and inflammatory swelling and excessive secretions and/or by stimulating rapidly adapting irritant receptors (45).

There have been several estimates of the proportion of male lung cancers that are due to occupational exposures. Recent estimates of 9% (46) and 3-17% (47) have come from large case-control studies and refer to the proportion of lung cancers attributable to work in occupations with excess risk of lung cancer, rather than to lung cancer attributable to specific occupational carcinogens (48).

Rodriguez and coworkers (49) examined the risk of lung cancer among workers in the main industrial processes of a large iron and steel foundry in Asturias, Spain. They found that workers having ever been employed in the blast furnace had an excess lung

cancer risk compared to a reference group of workers not employed in metal producing departments. In addition, they indicated that tobacco smoking appeared to be an important positive or negative confounder for subgroups of workers.

According to the sputum cytological results of the present study, out of 199 workers, 33 had squamous metaplasia while 2 persons had dysplasia, and 61 persons had inflammation. Out of 161 smokers, 52 had inflammation, 30 had metaplasia, and 2 had dysplasia in their sputum cytology. However, out of 38 non-smokers, 9 had inflammation, and 3 had metaplasia. The 136 workers who had been exposed to chemicals for less than 15 years had 39 inflammations, 24 metaplasias and one dysplasia cases. Moreover, 63 workers who had been exposed to chemicals more than 15 years had 22 inflammations, 9 metaplasia and 1 dysplasia cases. Statistically the sputum cytology results were not correlated with the duration of exposure ($p= 0.737$) and but they were correlated with smoking habits of workers ($p=0.015<0.05$).

It can be concluded that exposure to toxic chemicals, tobacco smoking, can all contribute to pathogenesis of respiratory disorders. Using protective devices, discouraging smoking, conducting engineering measures to create a safe working environment and periodical health checks for workers are recommended measures to reduce respiratory disability among workers.

Environmental carcinogenesis in various forms is likely to remain for a long time. In future, long-term observation of this study will offer a chance to study developing human bladder cancer prospectively with these routine methods in tandem with new approaches, for example, fluorescence in situ hybridisation (FISH) for diagnosis and prognosis.

REFERENCES

1. Crabbe JGS. Exfoliative cytological control in occupational cancer of the bladder. *Br. Med. J.* 1952; 2:1072-76.
2. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum 1986; 38.
3. Vineis P, Simonato L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation: a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991; 46:6-15.
4. Case RAM, Hosker ME, McDonald DB, et al. Tumors of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. I. The role of aniline, benzidine, alphanaphthylamine and beta-naphthylamine. *Br. J. Ind Med* 1954; 11:75-104.
5. Case RAM, Hosker ME. Tumor of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br. J. Prev. Soc Med.* 1954; 8:39-50.
6. Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, et al. Development of carcinoma of the lung as reflected in exfoliated cells. *Cancer* 1974; 33:256-70.
7. Prindiville SA, Byers T, Hirsch FR, et al. Sputum cytological atypia as a predictor of incident lung cancer in a cohort of heavy smokers with airflow obstruction. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2003; 12:987-93.
8. Tockman MS, Gupta PK, Myers JD, Frost JK, Baylin SB, Gold EB, et al. Sensitive and specific monoclonal antibody recognition of human lung cancer antigen on preserved sputum cells: a new approach to early lung cancer detection. *J Clin Oncol* 1988; 6:1685-93.
9. Risse EK, Vooijs GP, van't Hof MA. Diagnostic significance of 'severe dysplasia' in sputum cytology. *Acta Cytol* 1988;32: 629-34.
10. Bates D.V. Air pollutants and the human lung, *Am. Rev. Respir Dis*; 1972; 105:1.
11. Parkes W.R. Occupational Lung Disorders, London, Butterworths, 1974.
12. Viswanathan R, Modi R, Prasad S. and Singh S.I. Bronchial Asthma and Chronic Bronchitis. *J. Ind. Med. Assoc*, 1965; 45:480.
13. Roland H. Ingram (Jr.) In Harrison's Principles of Internal Medicine, 11th ed. McGraw Hill Book Company; 1987, 1087.
14. Akrill, P, Guiver R, Cocker, J. Biological monitoring of nitroglycerin exposure by urine analysis. *Toxicology letters* 2002; 134(1-3): 271-6.
15. Sabbioni, G. Rumler, R. Biomonitoring of workers cleaning up ammunition waste sites. *Biomarkers* 2007; 12(6): 559-73.
16. Sabbioni G, Liu Yu-Y, Yan H and Sepai O. Hemoglobin adducts, urinary metabolites and health effects in 2, 4, 6-trinitrotoluen exposed workers. *Carcinogenesis* 2005; 26, 7: 1272-9.
17. Sabbioni G, et al. Comparison of biomarkers in workers exposed to 2, 4, 6-trinitrotoluene. *Biomarkers* 2007; 12(1):21-37.
18. Sabbioni G, et al. Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility in workers exposed to nitrotoluenes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(3): 559-66.
19. Tchounwou PB, et al. Environmental toxicology and health effects associated with dinitrotoluene exposure. *Reviews on Environmental Health*; 2003; 18(3): 203-29.
20. Withers RMJ, Lees FP. The lethal toxicity of bromine. *Journal of Hazardous Materials* 1987; 14(2): 274-5.
21. Humsan, Kaj, Kuopio R. Symptoms of car painters with long term exposure to a mixture of organic solvents. *Scandinavian Journal of Work Environment and Health* 1980; 6(6):1: 19-32.
22. Huang, W-Y, Lian H-Q. Study of occupational experience of workers exposed to organic solvents and its effective factors.. *Xiandai Yufang Yixue* 2005; 32(6): 611-2.
23. Alekperov II, et al. Hygienic and toxicological evaluation of labor conditions and state of health of workers in the production of isopropyl alcohol. *Azerbaidzhanskii Meditsinskii Zhurnal* 1981; 58(8): 44-9.
24. Takeuchi, Y. Hisanaga, N. Ono, Y. Ogawa, T. Hamaguchi, Y. Cerebellar dysfunction caused by sniffing of toluene-containing thinner. *Industrial Health* 1981; 19(3): 163-9.
25. Steenland K, Schnorr T. Beaumont J, Halperin W, Bloom T. Incidence of laryngeal cancer and exposure to acid mists. *British Journal of Industrial Medicine* 1998; 45(11): 766-76
26. Ida S, Yokato M, Yoshioka H, Takiguchi Y. Single exposure to gasoline or ether reduces cytochrome p-450 activities without affecting UDP-glucuronosyltransferase activity in rat liver. *Journal of Occupational Health* 2000;42(2): 84-5
27. Salandova J, et al. Health state of persons occupationally exposed to diethyl ether and ethyl alcohol. *Pracovni Lekarstvi* 1990; 42(8): 337-40.
28. Buchet JP, Roels H, Bernard A, Jr Lauwerys R. Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *Journal of Occupational Medicine* 1980; 22(11): 741-50.

29. Puntoni R, Ceppi M, Reggiardo G, Merlo F. Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer. *The Lancet* 2001; 358:562.
30. Jex TT and Wyman DO A Minireview of benzene. Toxic substance mechanisms, 1996; 15:135-43.
31. Koss LG. Diagnostic Cytology and its histopathologic Bases. Third edition. Philadelphia, JB Lippincott, 1979; 711-817.
32. Kennedy TC, Proudfoot, SP, Franklin, WA, Merrick, TA, Saccomanno, G, Corkill, M E, Mumma, DL, Sirgi, KE, Miller, YE, Archer, PG, and Prochazka, A. Cytopathological analysis of sputum in patients with airflow obstruction and significant smoking histories. *Cancer Res.*, 1996; 56: 4673-8.
33. Davies JM, Parkes HG. Benefits of cytological screening for bladder cancer. *Acta Cytol* 1982; 26:98.
34. Fox AJ, White GC. Bladder cancer in rubber workers. *Lancet* 1976; 1:1009-1011.
35. Koss LG. Environmental carcinogens and cytology. *Acta Cytol* 1980; 24:281-2.
36. Forni A, Ghetti G, Armeli G. Urinary cytology in workers exposed to carcinogenic aromatic amines: A six-year study. *Acta Cytol* 1972; 16:142-5.
37. Glashan RW, Wijesinghe DP, Riley A. The early changes in the development of bladder cancer in patients exposed to known industrial carcinogens. *Br. J Urol* 1981; 53:571-7.
38. Koss LG, Melamed MR, Kelly RE. Further cytological and histologic studies of bladder lesions in workers exposed to para-aminodiphenyl: Progress report. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43:233-43.
39. Reichborn-Kjennerud S, Hoeg K. The value of urine cytology in the diagnosis of recurrent bladder tumors. *Acta Cytol* 1972; 16:269-72.
40. Murphy WM, Irving CC. The cellular features of developing carcinoma in murine urinary bladder. *Cancer* 1981; 47:514-22.
41. Brüning T, Chronz C, Their R, Havelka J, Ko Y, Bolt HM. Occurrence of urinary tract tumors in miners highly exposed to dinitrotoluene. *J. Occup Environ Med* 1999;41:144-9.
42. Yan C, Wang Y, Xia B, Li L, Zhang Y, Liu Y. The retrospective survey of malignant tumor in weapon workers exposed to 2, 4, 6-trinitrotoluene. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2002; 20: 184-8.
43. Puntoni R, Ceppi M, Reggiardo G, Merio F. Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer. *Lancet* 2001;358:562.
44. Thunnissen FBJM. Sputum examination for early detection of lung cancer. *J Clin. Pathol.* 2003; 56: 805-10.
45. Bates D.V. Air pollutants and the human lung, *Am. Rev. Respir Dis.* 1972;105:1.
46. Morabia A, Markowitz S, Garibaldi K, Wynder E. Lung cancer and occupation: Results of a multicentre case-control study. *Br J Ind Med* 1992;49:721-7.
47. Vineis P, Thomas T, Hayes R, Blot W, Mason T, Pickle L, Lorrea P. Proportion of lung cancers in males due to occupation in different areas of the U.S. *Int J Can* 1988;42:851-6.
48. Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N. Review of occupational lung carcinogens. *Am J of Ind Med* 1996; 29:474-90.
49. Rodriguez V, Tardon A, Kogevinas M, Prieto CS et al. Lung cancer risk in iron and steel foundry workers: a nested case control study in Asturias, Spain. *Am J of Ind Med* 2000; 38: 644-50.

HASTANE ÇALIŞANLARINDA HBV, HCV VE HIV SEROPOZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Investigation of HBV, HCV and HIV Seropositivity in Healthcare Workers

Melek İNCİ¹, Ayşe Tülin AKSEBZECİ², Gülhan YAĞMUR¹, Bedriye KARTAL², Marziye EMİROĞLU², Yeşim ERDEM²

¹ Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, KAYSERİ

² Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Enfeksiyon Kontrol Komitesi, KAYSERİ

Geliş Tarihi: 29.05.2009
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:

Melek İNCİ
Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
Mikrobiyoloji Laboratuvarı
KAYSERİ

Tel : +90 326 245 51 14
E-posta : dr.melek.inci@gmail.com

ÖZET

Amaç: Sağlık kurumlarında çalışanların pek çok patojen ile enfekte olma riski yüksektir. Bu çalışmada 2007-2008 yılları arasında Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde çalışan personelde Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: 292 sağlık çalışanından alınan kan örneklerinde Mikropartikül Enzim Immuno Assay Metodu (AxSYM Plus Immunoanalizör-ABD) ile hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikoru (anti-HBs), HCV antikoru (anti-HCV) ve HIV antijen ve antikoru (HIV Ag/Ab) araştırılmıştır.

Bulgular: 292 sağlık personelinin üçünde (%1,0) HBsAg, 183'ünde (%62,7) anti-HBs pozitif olarak bulunmuştur. 129 (%44,2) kişide aşıya bağlı anti-HBs pozitifliği, 54 (%18,5) kişide ise doğal anti-HBs pozitifliği saptanmıştır. HBV'ye karşı doktorların 19 (%95,0)'u, ebe-hemşirelerin 90 (%76,3)'ı, teknisyenlerin 28 (%68,3)'i, temizlik şirketi çalışanlarının 25 (%43,9)'i ve diğer personelin 21 (%37,5)'i bağışık olarak bulunmuştur. Bir (%0,34) kişide anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. Bütün personelde HIV Ag/Ab negatif olarak bulunmuştur.

Sonuç: HBV, HCV, HIV için risk altında olan sağlık personelinin bu virüsler açısından taraması HBV'ye karşı bağışık olmayanların aşılmasını gerektirmektedir.

Anahtar Sözcükler: Sağlık çalışanları, HBV, HCV, HIV, Kayseri.

ABSTRACT

Objective: Health care workers have an increased risk of being infected with a lot of pathogens. The aim of the present study was to investigate the seroprevalence of hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV) and human immune deficiency virus (HIV) in health care workers at Kayseri Obstetric and Children Hospital between 2007 and 2008.

Method: In blood samples obtained from 292 health care workers, hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B surface antibody (anti-HBs), HCV antibody (anti-HCV) and HIV antigen and antibody (HIV Ag/Ab) were studied with Microparticle Enzyme Immunoassay (AxSYM Plus Immunoanalyser-USA).

Results: It was found that among the 292 health workers, three (1%) were positive for HBsAg and 183 (62,7%) for anti-HBs, respectively. It was also determined that 129 (44,2%) persons had anti-HBs due to vaccination and 54 (18,5%) persons without vaccination. The ratio of immunity to HBV was found 95%, 76,3%, 68,3%, 43,9% and 37,5% among physicians, nurses, technicians, employee of cleaning company and others, respectively. Anti-HCV was determined positive in one (0,34%) person. HIV Ag/Ab was found negative in all persons.

Conclusion: Healthcare workers who are at high risk of infection for HBV, HCV, HIV should be screened to determine whether they are infected with those viruses and should be vaccinated against HBV who are not immunized.

Key Words: Health care workers, HBV, HCV, HIV, Kayseri

GİRİŞ

Hepatit B virüsü (HBV) akut, kronik ve fulminan hepatite ayrıca hepatoselüler kansere neden olan bir virüstür. Dünya üzerinde 450 milyon, ülkemizde ise üç milyon kişinin taşıyıcısı olduğu bilinmektedir (1,2). Dünyada HBV taşıyıcılığının ortalama %6.5 olduğu bildirilmiştir (3). Yurdumuz HBV taşıyıcılığı açısından orta endemisite bölgeleri (%3-7) arasında yer almaktadır (4). Ülkemizde HBV taşıyıcılığı %2-10 arasındadır. Sağlık personelinde ise bu oranın 1,5-2 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (4). Dünyada yaklaşık 300 milyon, ülkemizde ise 600 bin kişinin hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (5,6). HCV prevalansı dünyada %0.5-2 arasında değişmektedir. Türkiye’de ise raporlara göre değişmekle beraber kan donörlerinde %0.3-0.5, sağlık personelinde ise %1.6 olarak bildirilmektedir (3). HCV, HBV’ye göre daha düşük prevalansa sahip olmakla birlikte daha sık kronik hepatite ve siroza neden olabilen bir virüstür (1).

Sağlık çalışanları meslekleri nedeniyle özellikle HBV ve HCV bulaşması açısından risk altındadır. Bu virüslerle sağlık çalışanlarının enfeksiyonu daha çok kan ya da vücut sıvıları (parenteral), enfekte kişilerle yakın temas (horizontal) ve perkütan yaralanmalar ile ilişkilidir. Bunun yanı sıra diş hekimliği veya cerrahi operasyon sonucu damlacık yolu ve viremi ile de çapraz bulaşma olabileceği ileri sürülmektedir (3). HCV’nin bulaşmasında ayrıca son yıllarda nozokomiyal bulaş ve enfekte kan damlasının göze sıçraması da bulaş yollarından biri olarak kabul edilmektedir (3,7,8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün Aralık 2005 verilerine göre, dünyada ortalama 40.3 (36.7- 45.3) milyon kişi insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı’nın 2005 yılı verilerine göre kayıtlı 2544 HIV pozitif birey bulunmaktadır (3). HIV de aynı yollar ile bulaşmaktadır. Bu risklerden dolayı sağlık çalışanlarının aşı ile korunulabilen HBV’ye karşı aşılansması gerekmektedir (9,10).

Bu çalışmada Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi’nde çalışan sağlık personelinin

hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit B yüzey antikor (anti-HBs), HCV antikor (anti-HCV) ve HIV antijen ve antikor (HIV Ag/Ab) pozitiflik oranlarının belirlenmesi ve takiben HBsAg ile anti-HBs negatif bulunan aşısız bireylerin aşılansması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu:

Çalışmaya Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi’nde çalışan 83 (%28.4)’ü erkek, 209 (%71.6)’u kadın olmak üzere; 20 (%6.9) doktor, 118 (%40.4) ebe-hemşire, 41 (%14.0) teknisyen (anestezi, röntgen, patoloji, laboratuvar teknisyeni), 57 (%19.5) temizlik şirketi çalışanı ve 56 (%19.2) diğer personelden (diyetisyen, memur, sekreter, mutfak personeli ve güvenlik görevlisi) oluşan toplam 292 kişi dahil edilmiştir.

Enzim Immune Assay (EIA):

Araştırmaya alınan kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra bekletilmeden aynı gün içerisinde çalışılmıştır. Serumlarda Microparticle Enzim Immunoassay Yöntemi (Abbott-AxSYM Plus Immunoanalizör-ABD) ile HBsAg (AxSYM HBsAg), anti-HBs (AxSYM anti-HBs), anti-HCV (AxSYM anti-HCV) ve HIV antijen ve antikor [AxSYM HIV Ag/Ab combo (HIV-1 + HIV-2 + HIV-subtip 0 antikorlarını ve p24 antijenini içeren)] pozitifliği araştırılmıştır. Ticari kitin çalışma kriterleri esas alınarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Anti-HBs negatif bulunan kişiler hastanenin Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından aşılama programına alınmıştır. Anti-HBs pozitif bulunan kişilerin aşılama durumları sorgulanmıştır. HBsAg ve anti-HCV pozitif bulunan olgular takip ve tedavi için enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme:

Tüm veriler ‘SPSS 10.0 for windows’ programına kaydedilmiştir. Verilerin analizi için ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde Ağustos 2007- Mayıs 2008 yılları arasında çalışan 20 (%6.9) doktor, 48 (%16.4) hemşire, 70 (%24,0) ebe, 17 (%5.8) laboratuvar teknisyeni, 13 (%4.5) anestezi teknisyeni, sekiz (%2.7) röntgen teknisyeni, üç (%1,0) patoloji teknisyeni, iki (%0.7) diyetisyen, 32 (%11,0) sekreter, 10 (%3.4) memur, 57 (%19.5) temizlik şirketi çalışanı, beş (%1.7) güvenlik görevlisi ve yedi (%2.4) mutfak personelinin oluştuğu 292 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Yaşları 17 ile 57 arasında değişen (yaş ortalaması: 34.68 ± 7.9) personelin meslek ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastane çalışanlarının meslek ve cinsiyetlerine göre dağılımı.

Meslek	Kadın		Erkek		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
Doktor	13	65.0	7	35.0	20
Ebe-hemşire	114	96.0	4	4,0	118
Teknisyen*	24	58.0	17	42,0	41
Temizlik personeli	31	54.3	26	45.7	57
Diğer**	27	48.2	29	51.8	56
Toplam	209	100.0	83	100.0	292

$\chi^2= 63,501$; $p < 0,001$

* Laboratuvar, röntgen, patoloji ve anestezi teknisyenleri

** Diyetisyen, sekreter, memur, güvenlik görevlisi ve mutfak personeli

Meslek gruplarına göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup bu farkın ebe-hemşire grubunda kadınların oranının çok yüksek olmasından kaynaklandığı saptanmıştır ($p<0.001$).

Çalışmaya alınan toplam 292 kişinin üç (%1.0)'ünde HBsAg, 183 (%62.7)'ünde anti-HBs ve bir (%0.34)'inde anti-HCV pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HCV pozitif bulunan personelin test sonucu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Real-Time PCR Yöntemi ile çalışılan HCV-RNA Testi ile doğrulanmıştır. HIV antijen ve antikor (Ag/Ab) tüm personelde negatif bulunmuştur. Personelin mesleklerine göre HBV ve HCV sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Meslek gruplarına göre HBV ve HCV sonuçlarının analizinde; temizlik personeli ve diğer grubunda anti-HBs pozitifliğinin diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). HBsAg ve anti-HCV pozitifliği bakımından meslek grupları arasında ise farklılık bulunmamıştır.

HBsAg ve anti-HCV seropozitif bulunan dört personelin hepsinin ebe olduğu tespit edilmiştir. Bu olgulara risk faktörü olarak iğne batması, kan transfüzyonu, diş çekimi, operasyon ve şüpheli cinsel temas olup olmadığı sorgulanmıştır. HBsAg seropozitif olan bir kişide hiç bir risk faktörü tespit edilmemiştir. Bir kişide sadece iğne batması öyküsü varken, bir diğerinde ise diş çekimi, iğne batması ve üç kez

Tablo 2: HBV ve HCV sonuçlarının mesleklere göre dağılımı.

Meslek	Anti-HBs*		HBsAg**		Anti-HCV***	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Doktor (n:20)	19	95.0	-	-	-	-
Ebe-hemşire (n:118)	90	76.3	3	2.5	1	0.9
Teknisyen (n:41)	28	68.3	-	-	-	-
Temizlik personeli (n:57)	25	43.9	-	-	-	-
Diğer (n:56)	21	37.5	-	-	-	-
Toplam (n:292)	183	62.7	3	1,0	1	0.34

* $\chi^2= 42,61$ $p < 0,001$

** $\chi^2= 4,469$ $p > 0,05$

*** $\chi^2= 1,479$ $p > 0,05$

operasyon öyküsünün olduğu öğrenilmiştir. Anti-HCV seropozitif bulunan olguda risk faktörü olarak ameliyat ve iğne batması öyküsünün olduğu ve söz konusu olgunun HBV'ye karşı aşılı ve bağışık olduğu saptanmıştır.

Çalışmada, doktorların 19 (%95.0)'unda, ebe-hemşirelerin 90 (%76.3)'ında, teknisyenlerin 28 (%68.3)'inde, temizlik şirketi çalışanlarının 25 (%43.9)'inde ve diğer personelin 21 (%37.5)'inde anti-HBs seropozitif olarak bulunmuştur. Bu olgulara aşılama durumları sorgulandığında doktorların 16 (%80.0)'sında aşıyla, üç (%15.0)'ünde doğal bağışıklık, ebe ve hemşirelerin 64 (%54.2)'ünde aşıyla, 26 (%22.0)'sında doğal bağışıklık, teknisyenlerin 21 (%51.2)'inde aşıyla, yedi (%17.1)'sinde doğal bağışıklık, temizlik şirketi çalışanlarının 17 (%29.8)'sinde aşıyla, sekiz (%14.0)'inde doğal bağışıklık ve diğer personelin ise 11- (%19.6)'inde aşıyla 10 (%17.9)'unda doğal bağışıklık olduğu öğrenilmiştir. Hastane çalışanlarının mesleklere göre HBV'ye karşı bağışıklık durumları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Meslek gruplarının HBV'ye karşı bağışıklık durumları da karşılaştırılmış; aşılamanın en yüksek oranda doktorlarda (%80.0), en düşük oranda ise diğer personel grubunda (%19.6) olduğu saptanmıştır. Meslek gruplarına göre elde edilen farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$).

TARTIŞMA

2007 yılında dünyada 2 milyar insanın HBV ile temas ettiği ve bunların yaklaşık 400 milyonunun HBV taşıyıcısı (yaklaşık %6.5) olduğu bildirilmiştir (3). Türkiye'de ise 5-7 milyon kişi aktif HBV taşıyıcısıdır ve bu sayının en az iki katı kadar insan risk altındadır. Taşıyıcılık oranı ise illere göre değişkenlik göstermekle birlikte %4-14 arasındadır (3). En yüksek oranların Gaziantep (HBsAg: %14.5), Elazığ (HBsAg: %10.4) ve Van (HBsAg: 9.5)'da olduğu saptanmıştır (3). Toplumda endemisite oranı arttıkça normal populasyon ile risk gruplarının HBV prevalansları arasındaki fark azalmaktadır. Örneğin sağlık personelinde HBV göstergelerinin pozitif bulunma oranı gelişmiş ülkelerde 3-5 kat fazla iken, orta-yüksek endemisite bölgelerinde bu oran birbirine yakındır (11).

HBV için en büyük risk grubu sağlık personelidir. Bunlar içerisinde diş hekimleri, ağız-diş ve çene cerrahları önde gelmekte ve onları hemşireler, diş teknisyenleri, laboratuvar çalışanları, tıp, diş hekimliği ve hemşirelik öğrencileri takip etmektedir. Herhangi bir kişinin ömür boyu HBV'ye yakalanma riski ortalama %5.0 iken, diş hekimleri için bu oran %13-28'e çıkmaktadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl Avrupa'da 304 bin sağlık çalışanı HBV ile kontamine delici bir cisimle perkütan travmaya maruz kalmaktadır (12). Girişimsel işlemler sırasında sağlık personeline HBV bulaşma riski milyonda 2.4'tür (13).

Tablo 3: Mesleklere göre HBV'ye karşı bağışıklık durumları.

Meslek	Aşılı bağışık Sayı	%	Doğal bağışık Sayı	%	Bağışık olmayan Sayı	%	Toplam
Doktor	16	80.0	3	15.0	1	5.0	20
Ebe-hemşire	64	54.2	26	22.0	28	23.8	118
Teknisyen	21	51.2	7	17.1	13	31.7	41
Temizlik personeli	17	29.8	8	14.0	32	56.14	57
Diğer	11	19.6	10	17.9	35	62.5	56
Toplam	129	44.2	54	18.5	109	37.3	292

$\chi^2 = 47,56$; $p < 0,001$

Amerika Birleşik Devletleri'nde kanla direkt teması olan medikal, dental ve laboratuvar çalışanlarında HBV prevalansı %1-2 iken, kanla direkt teması olmayan sağlık personelinde prevalans %0.3'tür (14). Ülkemizde de sağlık personeli riskli grupta olup, bu oran %2-14 olarak bildirilmektedir (14).

Sağlık çalışanları ile normal popülasyonun dahil edildiği karşılaştırmalı çalışmalarda; 648 sağlık çalışanı ve 507 normal popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, HBsAg pozitifliği sırasıyla %1.69 ve %4.14 olarak bulunduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilirken (15), Karşılığ ve ark. (16)'nın yaptığı çalışmada; hastane personelinde %5.41, normal popülasyonda %5.0 pozitiflik saptanmıştır. Sağlık çalışanları üzerinde yapılan çalışmalarda HBsAg pozitifliğini; Shin ve ark. (17) %2.4, Luksamijarulkul ve ark. (18) %3.4 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise HBsAg pozitifliği; Isparta İli Sağlık Personelinde %3.0 (4), Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Çalışanlarında %2.0 (19) ve Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Çalışanlarında %1.7 (20) olarak bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda HBsAg pozitifliğini; Güzelant ve ark. (21) %2.5, Bölükbaş ve ark. (22) %3.0, Kurt ve ark. (23) %4.1, Kuru ve ark. (24) %3.6, Çetinkaya ve ark. (25) %1.9 olarak bildirmişlerdir. Sağlık çalışanları arasındaki HBsAg pozitiflik oranlarını ise; Doğan ve ark. (26) diş hekimlerinde %7.7, yardımcı sağlık personelinde %8.2; Sarı ve ark. (27) temizlik personelinde %4.4; Pahsa ve ark. (28) hekimlerde %1.3, hemşirelerde %2.8, yardımcı sağlık personelinde ise %3.6 olarak bildirmişlerdir. Çakaloğlu ve arkadaşları (29) 1980-2000 yıllarını kapsayan ve Türkiye'de sağlık çalışanları arasında yapılan çalışmaların derlendiği bir meta analiz çalışmasında 14.000 sağlık çalışanında HBsAg seroprevalansının 1980-1990 yılları arasında % 5.8 iken, 1990-2000 yılları arasında bu oranın %3.6'ya gerilediğini saptamışlardır.

Kayseri Bölgesinde HBsAg pozitifliğinin araştırıldığı çalışmalarda; Erciyes Üniversitesi Tıp

Fakültesi personelinde %11.1 (30), kan donörlerinde %10.75 (31) olarak bulunmuştur. Çalışmada; sağlık çalışanlarının üçünde (%1,0) HBsAg pozitif olarak bulunmuştur. Bulunan bu oranın diğer çalışmalarda elde edilen oranlardan düşük olması, personele konu ile ilgili olarak verilen eğitimlerin ve alınan korunma önlemlerinin etkinliği ile açıklanabilir.

Shin ve arkadaşlarının (17) yapmış oldukları bir çalışmada, sağlık çalışanlarındaki anti-HBs pozitifliğinin %76.9 olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde anti-HBs pozitifliği normal popülasyon ve sağlık personelinin alındığı çalışmalarda sırasıyla İstanbul'da %0.15 ve %0.7 (15); Gaziantep'te, %35.14 ve %26 (16) olarak bildirilmiştir. Güzelant ve arkadaşlarının (21) yapmış oldukları bir çalışmada; sağlık çalışanlarında %41.2 anti-HBs pozitifliği rapor edilmiştir. Bir başka çalışmada anti-HBs pozitifliğinin diş hekimlerinde %64.1, yardımcı personelde %39.7 olarak saptandığı bildirilmiştir (26). Bu çalışmada ise %62.7 anti-HBs pozitifliği bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda araştırılan parametreler arasında doğal bağışıklık ve aşı ile kazanılan bağışıklık da bulunmaktadır. Düzce Atatürk Devlet Hastanesi Çalışanlarında yapılan çalışmada personelin %18.2'sinde doğal bağışıklık, %75.7'sinde aşıli bağışıklık olduğu (20), Ankara Numune Hastanesi Çalışanlarının %11.8'inde doğal bağışıklık, %59.7'sinde aşıli bağışıklık olduğu (32) bulunmuştur. Isparta İli sağlık personelinde %58.2 aşıli bağışıklık, %20.1 doğal bağışıklık bildirilirken (4), Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi sağlık çalışanlarında %16.1 doğal bağışıklık, %28.6 aşıli bağışıklık bildirilmiştir (19). Güzelant ve arkadaşlarının (21) yapmış oldukları bir çalışmada ise doğal bağışıklık oranı %12.1, aşıli bağışıklık oranı %87.9 olarak bulunmuştur. Çalışmada personelin %18.5'inde doğal bağışıklık, %44.2'sinde ise aşıli bağışıklık olduğu saptanmıştır. Doğan ve ark. (26) aşılanma oranını; diş hekimlerinde %48.7, yardımcı sağlık personelinde %14.9 olarak bildirirken, Demir ve ark. (4) hekimlerde %55.8, hemşirelerde %57.5, laboratuvar teknisyenlerinde %74.2 olarak

bulmuşlardır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde doktorların %74.0'ünde, hemşirelerin %53'ünde, temizlik personelinin %12.7'sinde HBV'ye karşı aşılama olduğu tespit edilmiştir (33). Çalışmada ise aşılama oranı hekimlerde %80.0, ebe-hemşirelerde %54.2, teknisyenlerde %51.2, temizlik şirketi çalışanlarında %29.8 ve diğer personelde %19.6 olarak bulunmuştur. Aşılama oranlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve bu farkın eğitim düzeyinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Sağlık çalışanlarında HCV enfeksiyonu ile ilgili çalışmalarda; Fransa'da seropozitivitenin cerrahlarda %0.1-0.01, hemşirelerde ise %0.054-0.0054 olduğu bildirilmiştir (34). Anti-HCV pozitifliği Parana ve ark. (34)'nın çalışmasında %2.8, Jindal ve ark. (35)'nin çalışmasında %4.0 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise HCV pozitifliğinin genel popülasyonda %1-2.4 arasında olduğu bildirilmiştir (7). Sağlık çalışanlarındaki anti-HCV pozitiflik oranlarını ise: Aşkar (15) %0.15; Şencan ve ark. (19) %1.0; Öksüz ve ark. (20) %0.2 olarak bildirirken, yapılan üç ayrı çalışmada ise seropozitiflik bulunmamıştır (22, 26, 27). Bölgedeki çalışmalarda; kan donörlerinde %0.049 (31) ve %1.8 (30), Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Çalışanlarında %8.3 (30) oranında anti-HCV pozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmada anti-HCV pozitifliği %0.34 olarak bulunmuştur.

Dünyada ortalama 40.3 milyon kişi, yurdumuzda ise 2544 kişi HIV ile enfektir (3). Güzelant ve ark. (21) kan vericilerinde ve sağlık çalışanlarında yaptıkları çalışmada her iki grupta HIV seropozitifliğine rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Kayseri'de kan donörlerinde yapılan bir çalışmada, HIV pozitifliği saptanmadığı bildirilmiştir (31). Bölükbaş ve ark. (22) ve Yaylı ve ark. (36) sağlık çalışanlarında yaptıkları çalışmalarda da herhangi bir HIV pozitifliği saptayamamışlardır. Bu çalışmada da hiçbir olguda HIV

pozitifliğine rastlanmamış ve bu durum yurdumuzdaki diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

İnan ve ark. (33) yaptıkları çalışmada meslek gruplarına göre değerlendirme yaptıklarında kan ve vücut sıvılarıyla en fazla temasın hemşirelerde (% 29.1), en sık temas şeklinin de iğne batması (%90.3) şeklinde olduğunu saptamışlardır. İğne batmasının hemşirelerden sonra ikinci sıklıkla temizlik personeline (%26.1) görüldüğünü ve bu durumun çoğunlukla çöp toplarken meydana geldiği bildirmişlerdir. Akçam ve ark. (37) ise hasta ile bire bir teması olan hekim ve hemşireler kadar örnekleri taşıyan personelin ve bu örnekleri çalışan laboratuvar personelinin de aynı oranda risk altında olduğunu vurgulamışlardır. Diğer taraftan Öksüz ve ark. (20) HBV ile en fazla karşılaşma oranını idari personelde bulmuşlar, eğitim ve bağışıklama çalışmalarında idari personelin de göz ardı edilmemesi gerektiği kanısına varmışlardır. DSÖ sağlık çalışanlarının risk altında olmasından dolayı 1992'de HBV'yi meslek hastalığı olarak kabul etmiştir (10). Sağlık Bakanlığı 1996'da sağlık çalışanlarının HBV açısından taranıp bağışık olmayan kişilerin aşılmasını başlatmıştır (32). Bu çalışmada da HBV'ye karşı bağışık olmayan personel Kayseri Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesi tarafından aşı programına alınmıştır.

Sonuç olarak sağlık personeli HBV, HCV, HIV açısından risk altındadır. HBV enfeksiyonu aşı ile önlenabilir bir hastalık olduğu için tüm çalışanların eğitimi ve özellikle HBV aşısından taranıp, bağışık olmayan kişilerin aşılama önem taşımaktadır. Aşılama oranı arttıkça personelin HBV enfeksiyonuna yakalanma ve enfeksiyonu diğer bireylere bulaştırma riski azalacaktır.

KAYNAKLAR

1. Dilek İ, Demir C, Bay A et al. Seropositivity rates of HBsAg, anti-HCV, anti-HIV and VDRL in blood donors in Eastern Turkey. *Türk J Hematol*, 2007; 24(1): 4-7.
2. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 1426-41.
3. Akca G. Diş Hekimliğinde Kan Yoluyla Bulaşan Viral Enfeksiyonlar ve Önemi. *Hastane Enfeksiyonları Dergisi*, 2008; 12:5-10.
4. Demir İ, Kaya S, Demirci M, Cicioğlu-Ardoğan B. Isparta ili sağlık personelinde hepatit B virus seropozitifliğinin araştırılması. *Enfeksiyon Derg*, 2006; 20(3): 183-7.
5. Tekay F. Hakkari ilinde HBV, HCV ve HIV seroprevalansı. *Dicle Tıp Derg*, 2006; 33(3): 170-3.
6. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ eds. *Viral Hepatitis*. Massachusetts: Blackwell Publishing Co, 2005: 407-25.
7. Sünbül M. HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E eds. *Viral Hepatit 2007*. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2007: 208-19.
8. Demirtürk N. Hastane kaynaklı bir akut hepatit-C olgusu. *Enfeksiyon Derg*, 2003; 17(4): 491-3.
9. West DJ. The risk of hepatitis B infection among health professionals in the United States; a review. *Am J Med Sci*, 1984; 287: 26-33.
10. Akgül G, Gündüz T, Borand H, İspir B, Avcı Ötnü A. Hastane personellerinin hepatit B hakkında bilgi düzeyleri ve HBV serolojik markerlerinin araştırılması. *Viral Hepatit Derg*, 2005; 10(1): 54-7.
11. Taşyaran MA. Epidemiyoloji. In: Kılıçturgay K ed. *Viral Hepatit 98*. 1. baskı. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. Ankara: Deniz Ofset, 1998: 94-100.
12. Puro V, De Carli G, Cicalini S et al. European recommendations for the management of healthcare workers occupationally exposed to hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Euro Surveill*, 2005; 10: 260-4.
13. Bonanni P, Pesavento G, Boccalini S, Bechini A. Perspectives of public health: present and foreseen impact of vaccination on the epidemiology of hepatitis B. *J Hepatol*, 2003; 39: 224-9.
14. Mısıtık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S eds. *Viral hepatit 2001*. 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 10-55.
15. Aşkar E. Sağlık çalışanlarında Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, uzmanlık tezi, İstanbul: 2006.
16. Karslıgil T, Uygur O. Sağlık personeli ve toplumda hepatit B virüsüne karşı oluşan doğal bağışıklık ve immünizasyonla gelişen antikor düzeylerinin araştırılması. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2007; 1: 31-4.
17. Shin BM, Yoo HM, Lee AS, Park SK. Seroprevalence of hepatitis B virus among health care workers in Korea. *J Korean Med Sci*, 2006; 21(1): 58-62.
18. Luksamijarulkul P, Watagulsin P, Sujirarat D. Hepatitis B virus seroprevalence and risk assessment among personnel of a governmental hospital in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Hyg*, 2007; 76(1): 165-9.
19. Şencan İ, Şahin İ, Kaya D, Bahtiyar Z. Yeni kurulan bir tıp fakültesi hastanesi’nde sağlık çalışanlarının hepatit B ve hepatit C seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*, 2003; 8(1): 47-50.
20. Öksüz Ş, Yıldırım M, Özyayın Ç, Şahin İ, Arabacı H, Gemici G. Bir devlet hastanesi çalışanlarında HBV ve HCV seroprevalansının araştırılması. *ANKEM Derg*, 2009; 23(1):30-3.
21. Güzelant A, Kurtoğlu MG, Kaya M, Keşli R, Baysal B. Kan vericilerinde ve bir ağız-diş sağlığı merkezi çalışanlarında hepatit B, hepatit C ve HIV seroprevalansı ile vericilerde risk faktörlerinin araştırılması. *Enfeksiyon Derg*, 2008; 22(4): 189-95.
22. Bölükbaş FFÖ, Zeyrek F, Bölükbaş C ve ark. Hasta bakımı ve hastane hijyeninden sorumlu sağlık personelinde HBV, HCV ve HIV sıklığı. *Viral Hepatit Derg*, 2004; 9(2): 89-92.
23. Kurt H, Türçapar N, Battal İ, Tekeli E, Meço E. Yüksek risk grubunda olan sağlık çalışanlarında viral hepatit (A,B,C,D) enfeksiyon sıklığı. *Viral Hepatit Derg*, 1997; 1: 56-9.
24. Kuru U, Turan Ö, Kuru N, Sağlam Z, Ulucaklı Ö, Candan İ. Hastane çalışanlarında hepatit B virusu enfeksiyonu sıklığı. *Türkiye Kliniği Gastroenterohepatoloji Derg*, 1994; 5:182-7.

25. Çetinkaya F, Gürses N, Aydın M, Albayrak D. Çocuk hastanesi personeline hepatit B seroprevalansı. Mikrobiyoloji Bül, 1994; 28: 246-9.
26. Doğan GB, Bayındır Y, Kayabaş Ü, Tekerekoğlu MS, Yoloğlu S, Ersoy Y. Dişhekimleri ve yardımcı sağlık personeli arasında hepatit B ve C seroprevalansı. Klimik Derg, 2005; 18(3): 121-4.
27. Sarı N, Günel Ö, Dizbay M, Hızal K, Aktaş F. Bir üniversite hastanesinde temizlikten sorumlu şirket elemanlarında ve sözleşmeli hemşirelerde HBsAg ve anti-HCV sıklığının araştırılması. Viral Hepatit Derg, 2006; 11(3):126-31.
28. Pahsa A, Erdemoğlu AG, Özsoy MF, Emekdaş G, Özer MT, Kocabeyoğlu Ö. Sağlık çalışanlarında hepatit B ve C seroprevalansı. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya, Kongre kitabı 1999: 234.
29. Çakaloğlu Y. Hepatit B ulusal uzlaşma toplantı metinleri, 2005; 99-102.
30. Doğanay M, Patıroğlu T, Utaş C ve ark. Değişik gruplarda HBsAg, anti-HCV, ve anti-HDV pozitifliğinin karşılaştırılması. Mikrobiyoloji Bül, 1993; 27: 107-12.
31. Patıroğlu T, Kumandaş S. Kan vericilerinde anti-HIV, Sfilis ve HBsAg taraması. Enfeksiyon Derg, 1991; 5(3): 155-6.
32. Ergönül Ö, Işık H, Baykam N, Erbay A, Dokuzoğuz B, Müftüoğlu O. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde sağlık çalışanlarında hepatit B enfeksiyonu. Viral Hepatit Derg, 2001; 2: 327-9.
33. İnan D, Günseren F, Selçuk K, Harman R, Keskin S, Çolak D. Akdeniz Üniversitesi sağlık çalışanlarının kan ve vücut sıvılarıyla mesleki teması. Viral Hepatit Derg, 2005; 10: 109-13.
34. Parana R, Paiva T, Leite MR et al. Infection with hepatitis C virus among health care workers in the Brazilian Western Amazon Region (Rio Branco, State of Acre). Am J Trop Med Hyg, 2007; 76(1): 165-9.
35. Jindal N, Jindal M, Jilani N, Kar P. Seroprevalence of hepatitis C virus (HCV) in health care workers of a tertiary care centre in New Delhi. Indian J Med Res, 2006; 123(2): 179-80.
36. Yaylı G, Benzonana NA, Çamursoy N, Dereli Y, Ünel N, Özer S. Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi çalışanlarında HBV, HCV, HIV serolojik göstergeleri. Klimik Derg, 1994; 7(2): 82-4.
37. Akçam Z, Akçam M, Coşkun M, Sünbül M. Hastane personellerinin viral hepatitler ve hepatit B aşısı ile ilgili bilgi düzeyinin değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg, 2003; 8(1): 32.

18-60 YAŞ ARASI TÜRKLERDE ELECSYS 2010 İNSÜLİN TESTİNİN REFERANS ARALIĞININ BELİRLENMESİ

Determination of reference intervals for elecsys 2010 insulin assay in 18-60 years old Turkish individuals

Serpil ERDOĞAN¹, Gönül ERDEN¹, M. Metin YILDIRIMKAYA¹

¹ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
III. Biyokimya Bölümü
ANKARA

Geliş Tarihi: 03.08.2009
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:
Serpil ERDOĞAN
Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Cebeci Merkez Laboratuvarları
III. Biyokimya Bölümü
Mamak Cd. Aslanlar İş Hanı No: 3
Mamak / ANKARA

Tel : +90 312 362 14 87/1010
e-posta : drsturhan@yahoo.com

ÖZET

Amaç: Referans aralıklar, laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesinde vazgeçilmez bir öneme sahiptirler ve klinisyenlerin sağlıklı ve hastalıklı bireyler arasında bir ayırım yapmasında yardımcı olurlar. Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını belirlemesi önerilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, laboratuvarımızın dokuz aylık çalışmalarından elde edilen verilerden, erkek ve kadın bireylerde Elecsys 2010 insülin testinin referans aralıklarını belirlemektir.

Yöntem: Dokuz aylık sürede laboratuvarımıza başvuran hastaların insülin sonuçları analiz edildi. Erişkin bireylerin açlık insülin sonuçlarından referans aralıkları belirlendi. Uç değerler atıldıktan sonra 1280 kadın (median yaş 31y, aralık 18-60) ve 300 erkek (median yaş 36y, aralık 18-60) bireyin sonuçları incelendi. Çalışma yöntemi elektrokemiluminesan immunoassay (ECLIA) idi.

Bulgular: %95 güven aralığı ile hesaplanan referans aralıkları üreticinin referans aralığından daha düşüktü. Hesaplanan referans aralıkları üretici firmanın önerdiği referans aralıklardan belirgin olarak farklı bulundu. Cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı. İnsülin test sonuçları için elde edilen referans değerleri %2,5-97,5'lük aralık için 1,7-19,8 µU/mL olarak bulundu.

Sonuç: Referans aralıkları belirleyen çalışmaların, klinisyenlerin hizmet verdikleri kendi hasta popülasyonlarını tanımlarında ve değerlendirmelerinde yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Referans aralık, insülin, Türkiye.

ABSTRACT

Objective: Reference intervals are indispensable for interpretation of laboratory data and it helps clinicians to differentiate healthy person from sick ones. It has been suggested that each laboratory determine its own reference intervals. The aim of this study was to estimate the reference intervals for Elecsys 2010 insulin assay in male and female individuals from the data obtained from the analyses of the laboratory in a nine months period.

Method: The insulin test results of the patients who applied to our laboratory in nine months were analysed. Reference intervals were determined from the results of the fasting insulin levels of the adult individuals. Insulin results of 1280 female (median age 31y, range 18-60) and 300 male (median age 36y, range 18-60) individuals were evaluated after exclusion of the outliers. The assay method was electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA).

Results: Calculation of reference intervals with 95 % confidence limits showed lower values than the defined reference values by manufacturer. For insulin, the determined reference interval for our data was significantly different from the provided by manufacturer. There was no significant difference between the genders. Calculated reference intervals for the insulin assay were found as 1,7-19,8 µU/mL for 2,5th-97,5th percentile range.

Conclusion: We indicate that the studies confirming the reference intervals will be helpful to clinicians to determine and evaluate their patient populations that they served..

Key Words: Reference values, insulin, Turkey.

* Bu makale 2008 AACC kongresinde (Washington, USA) poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Referans aralığı tanımı; ‘Klinik Tanı Laboratuvarları’nın mukayeseye dayanan testleri için, sağlıklı toplumdan elde edilen ‘sağlıklı olmakla ilişkili’ değer aralığının, gerekli en az düzeydeki şartları sağlayacak tarzda güvenli ve kullanışlı olacak şekilde belirlenmesi olarak yapılabilir (1).

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC) ve Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesini tavsiye etmektedir (2-4). Ancak, referans değerler için kullanılacak uygun referans grup bulmak zaman alıcı ve fazla sayıda numunede ölçüm yapmak pahalıdır. Ayrıca, referans değerlerin belirlenmesi sensitivite, spesifite, kesinlik ve doğruluk gibi analitik kalite parametrelerine de bağlıdır. Bu nedenlerle klinik laboratuvarlar genellikle sadece üretici firmanın verdiği referans değerleri kullanırlar (5). Klinisyenlerin hasta sonuçlarını yorumlamasında kullanılan referans aralıklarının vazgeçilmez bir önemi vardır (6).

İnsülin hormonu, kan şekerinin düzenlenmesinde vazgeçilmez bir öneme sahiptir (7). Postprandiyal olarak glukoz yüklenmesi insülinin pankreas adacık hücrelerinden salgılanmasını uyarır (8). İnsülin yüksek molekül ağırlıklı bir prekürsör olan preproinsülin olarak sentezlenir. Bu molekül çeşitli reaksiyonlarla önce insülinin %5 aktivitesine sahip olan proinsüline, daha sonra da insüline çevrilir. Bu sürecin tamamı pankreasın B hücrelerinde gerçekleşir (9).

İnsülinin en yaygın klinik kullanıma sahip olduğu Diabetes Mellitus (DM)’un Amerikan Diabet Derneği (ADA) sınıflandırmasına göre Tip 1 DM beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği ile giden DM tipidir. Tip 2 DM ise ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici B hücre disfonksiyonu ile relatif, bazı bireylerde ise mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile karakterizedir (10).

Laboratuvarımızda insülin testi için üretici firmanın önerdiği referans aralıkları kullanılmaktadır. Bu çalışmada, kullanılan kitin referans aralığının geçerliliğini teyit etme (1) gerekliliği nedeniyle indirekt yöntemle referans aralık belirleme çalışması yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Nisan-Aralık 2007 tarihleri arasında Türkiye’nin pek çok bölgesinden gelen hastaların kabul edildiği Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nin polikliniklerine başvuran ve insülin tetkiki istenmiş olan 18-60 yaş arası 1580 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Referans aralığı indirekt olarak hesaplanmıştır. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden elde edilmiş; 1280 kadın, 300 erkek hastanın sonuçları kullanılmıştır.

İnsülin testi, Roche (USA) Elecsys 2010 cihazında elektrokemiluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile analiz edilmiştir.

Son dokuz aylık süre içerisinde iç kalite ve dış kalite kontrol sonuçlarının kabul edilebilir sınırlar içerisinde olduğu belirlenmiştir.

Cihazın analitik sensitivitesi 0,2 µU/mL; total presizyon %2,8 idi.

İstatistiksel Analiz

İstatistik işlemleri için SPSS 13.0 (Statistical Packages for Social Sciences) programından yararlanılmıştır. Veriler cinsiyetlere göre alt gruplara ayrılmıştır. Referans değer verilerinin histogramları çizilmiş, veri dağılımı görsel olarak incelenmiştir. Veriler normal dağılım göstermediği için non-parametrik test uygulanmıştır. Tanımlayıcı istatistik ölçütleri hesaplanmıştır (aritmetik ortalama, medyan, standart sapma, minimum değer, maksimum değer, 2,5 ve 97,5 yüzdelerik değerleri). Aşırı uç değerlerin atılmasında D/R 1:3 kuralı uygulanmıştır:

D = En uç değer-yanındaki değer, R= Tüm veriler arasındaki aralık değeri, $D/R > 0,33$ ise değeri hesaba katılmamıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, 1976 hasta (1641 K, 335 E) dahil edilmiştir. Uç değerler atıldığında 1580 referans birey üzerinde hesaplama yapılmıştır. Referans bireyler kadın (n= 1280, median yaş 31, yaş aralığı 18-60) ve erkek (n= 300, median yaş 36, yaş aralığı 18-60) olarak iki gruba ayrılmıştır. Harris ve Boyd'un önerdiği metod kullanılarak ($z_{hesap} < z^*$) (2) iki grup arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Kadın ve erkek bireylerin insülin test sonuçları için ortak olarak hesaplanan referans aralıkları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hesaplanan referans aralığı [$1,7-19,8 \mu\text{U/mL}$ ($11,9-138,6 \text{ pmol/L}$)], üretici firma referans aralığından [$2,6-24,9 \mu\text{U/mL}$ ($17,8-173 \text{ pmol/L}$) ($2,5-97,5$ aralığı)] anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır ($p < 0,05$).

Tablo 2. İnsülin testi için yapılmış referans aralık çalışmaları

Araştırma	n	Yaş	İnsülin Değerleri	Ölçüm Yöntemi
Allard ve ark (28)	E:342	9	10,7-56,3 pmol/L	İmmünoassay (Beckman Coulter-Access)
	K: 369	9	12,0-61,1 pmol/L	
	E: 370	13	19,2-98,5 pmol/L	
	K: 352	13	25,4-114,4 pmol/L	
	E: 375	16	19,6-97,6 pmol/L	
	K: 436	16	22,4-95,1 pmol/L	
Khan ve ark (29)	E+K:145	1-14	40,3±19,4 *	ELISA (DAKO)
Arslanian ve ark (30)	22	8,6-11,9	101,0±9,6 **	RIA
	22	8,0-11,7	80,2±5,4 ***	
Ohki ve ark (31)	72	7-11	78,9±53,8 ****	RIA
	24	12-16	73,9±45,9 ****	
Çalışmamız	E+K: 1580	18-60	11,9-138,6 *****	ECLIA (Roche-Elecsys)

n: Araştırmaya dahil edilen birey sayısı E: Erkek K: Kadın ELISA: Enzim ilintili immün test RIA: Radioimmünoassay ECLIA: Elektrokromiluminesans immünoassay

* pmol/L±SD

** pmol/L±SE (Zencilerde)

*** pmol/L±SE (Beyazlarda)

**** pmol/L±SD (Araştırmada yapılan OGTT'nin 0. dakika değerleri tabloya alınmıştır)

***** Sonuçlar birim dönüşümleri yapılarak tabloya alınmıştır.

Tablo 1. İnsülin testi için hesaplanan referans aralık değerleri

Cinsiyet	Yaş	Median Yaş	n	Referans Aralık ($\mu\text{U/mL}$)
Kadın+Erkek	18-60	32	1580	1,7-19,8

n: Araştırmaya dahil edilen birey sayısı

TARTIŞMA

İnsülin, DM'lu hastalar için vazgeçilmez öneme sahip bir parametre olmasına rağmen son zamanlardaki araştırmalar başka alanlarda kullanımı ile ilgili yeni bilgiler vermektedir. Hiperinsülineminin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (8). Nörovasküler sistem, kolorektal kanserler, meme kanseri, benign prostat hipertrofisi, tekrarlayan abortus vakaları ve endometrium kanseri de insülin düzeyleri ile ilgili farklı çalışmaların yapıldığı alanlardan bazılarıdır (11-16). İnsülinin kullanım alanında görülen bu genişleme,

hem testin önemini artırmaktadır hem de güvenilir referans aralıklarını belirleme ihtiyacını ortaya koymaktadır.

Referans aralık belirlemenin gereklilikleri; yeni bir analitik ölçümün yapılmaya başlanması, daha önce referans veya fizyolojik değerleri bilinen bir analitin, farklı veya yeni bir metotla ölçülmeye başlanması ve referans değeri başka laboratuvarlarca (üretici de olabilir) belirlenmiş bir analitin, aynı veya mukayese edilebilir başka metotlarla ölçülmesi durumunda mevcut verinin transferi şeklinde sıralanabilir (1).

Bunların yanı sıra hem kalite yönetim sistemleri hem de literatürler tarafından kullanılan kitin referans aralığının geçerliliğinin teyit edilmesi ihtiyacına dikkat çekilmektedir (1). Biz de bu gerekliliklerden yola çıkarak insülin testi için kendi laboratuvarımıza ait referans aralıklarını belirlemek istedik.

Referans birey seçiminde direkt yöntem kullanılması IFCC ile görüş birliğine varılan tek yöntem olmasına rağmen hem direkt hem de indirekt yöntem kullanılabilir (17-19). Referans değerler için kullanılacak uygun popülasyonu direkt yöntem ile bulmak zaman alıcı ve fazla sayıda numunede ölçüm yapmak pahalı olduğu için referans birey seçiminde indirekt yöntem kullanmak uygun bulunmuştur. Laboratuvar bilgi sistemi üzerinden poliklinik hastalarının (2) sonuçları araştırmaya dahil edilmiştir. Uç değerlere sahip hastalar hesaplama dışı bırakılmıştır (2).

Gerek ülkemizde (6,20-22) gerekse yurt dışında (23-27) referans aralık hesaplamaları ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Ancak insülini de kapsayan referans aralığı çalışması az sayıdadır (28-31). Biz de bu konudaki ihtiyaç nedeniyle insülinin referans aralığını belirlemeyi amaçladık.

Bu çalışmada, Harris ve Boyd'un önerdiği metod (2) kullanılarak insülinin referans aralığının kadın ve erkek bireyler arasında anlamlı bir fark göstermediği bulunmuştur. Ancak üreticinin önerdiği referans değerlere göre anlamlı ölçüde düşük değerler elde edilmiştir.

İnsülin düzeylerinin çalışıldığı diğer çalışmalarla bizim çalışmamızın kıyaslaması Tablo 2'de verilmiştir. Bizim çalışmamızın dışındaki çalışmalar 18 yaş altı bireylerde yapılmış çalışmalardır. 18 yaş altı bireylerde benzer yaş aralıklarını içeren referans aralık değerlerinde bile önemli farklılıklar görülebilmektedir. Bu durum yaş grupları, ülkeler ve yöntemlere göre güvenilir referans aralık çalışmaları yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Bu araştırmanın kısıtlılığı, kadın hastalar için 1280 birey üzerinde çalışılmasına rağmen erkek hasta grubunun sayısının 300 ile sınırlı olmasıdır. Ancak çalışmaya alınan bireyler indirekt yöntemle seçilmiştir ve hastanenin otomasyon sistemine göre çalışma yapılan tarihler arasında hastaneye başvuran hasta dağılımı bu şekilde olduğu için 300 erkek hasta ile yetinilmiştir.

Kendi laboratuvarımızın referans aralığını teyit etme amaçlı olarak yapmış olduğumuz bu çalışma ile üretici firmanın referans aralıklarını kullanmanın çok doğru bir yöntem olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Ülkemizdeki her laboratuvar için referans aralık çalışması yapmak hem zahmetli hem de masraflı olabilir. Ancak laboratuvarlararası iletişimlerle ulusal düzeyde projeler hazırlanarak referans aralık hesaplama ağı oluşturulabilir (20,21). Bu sayede klinisyenlerin tanı ve tedavi takibinde çok önemli bir yeri olan referans aralıkları için sağlıklı veriler elde edilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Laleli Y. Referans kavramı, ulusal referans politikası ve hasta verilerinin kullanımı. *Türk J Biochem* 2003; 28 (4): 225-7.
2. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Proposed Guideline—Third Edition CLSI Document C28-P3. Vol.28 No.11 Wayne, PA. USA, 2008.
3. Djemli A, Vliet GV, Belgoudi J, et al. Reference intervals for free thyroxine, total triiodothyronine, thyrotropin and thyroglobulin for Quebec newborns, children and teenagers. *Clin Biochem* 2004; 37: 328-30.
4. Solberg HE. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), Scientific Committee, Clinical Section, Expert Panel on Theory of Reference Values, and International Committee for Standardization in Haematology (ICSH), Standing Committee on Reference Values. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337-42.
5. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, et al. New reference intervals for thyrotropin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem* 2005; 51:1480-1486.
6. Ozarda İlcol Y, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(7): 867-76.
7. Bender DA, Mayes PA. Gluconeogenesis & the Control of Blood Glucose. In: Murray RK, Granner DK, Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry*. 27th Edition. Singapore: Mc Graw Hill, 2006: 173
8. Mansoub S, Chan MK, Adeli K. Gap analysis of pediatric reference intervals for risk biomarkers of cardiovascular disease and the metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry* 2006; 39(6): 569-587.
9. Dods RF. Diabetes Mellitus. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. *Clinical Chemistry Theory, Analysis, Correlation*. Fourth Edition. United States of America: Mosby, 2003: 588-589.
10. American Diabetes Associations: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004; 27 (suppl.1): 5-10.
11. Cardoso CG Jr, Sakai D, Pinto LG, et al. Neurovascular and hemodynamic responses to hyperinsulinemia in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2007; 58(1): 50-8. Epub 2007 Jun 18.
12. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 138-47.
13. Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernandez-Avila M. Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(8): 1283-9.
14. Dahle SE, Chokkalingam AP, Gao YT, Deng J, Stanczyk FZ, Hsing AW. Body size and serum levels of insulin and leptin in relation to the risk of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;168(2): 599-604.
15. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2002;78(3): 487-90.
16. Troisi R, Potischman N, Hoover RN, Siiteri P, Brinton LA. Insulin and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 476-82.
17. Solberg HE. Establishment and use of reference values. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Fourth edition. Elsevier Saunders, 2005: 425-48.
18. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 337-42.
19. International Federation of Clinical Chemistry, Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 639-44.
20. Özarda İlçöl Y, Aslan D. Bursa ilinde sağlıklı bireylerde kan biyokimyası profili referans aralıklarının saptanması. *Türk J Biochem*. 2004; 29 (2):183-92.
21. Enli Y, Aslan D, Akalın N ve ark. Denizli'de yaşayan 18-40 yaş arası bireylerde farklı yöntemlerle referans aralıklarının saptanması. *Türk J Biochem*. 2003; 28: 228-45.
22. Motor S, Koca Y, Turhan T ve ark. 40 yaş ve üzeri sağlıklı Türk bireylerde rutin biyokimyasal parametrelerin referans aralıklarının belirlenmesi. *Türk J Biochem*; 2009; 34 (2): 71-81.

23. Wiedemann G, Jonetz-Mentzel L, Panse R. Establishment of reference ranges for thyrotropin, triiodothyronine, thyroxine and free thyroxine in neonates, infants, children and adolescents. *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*. 1993; 31: 277-8.
24. Cioffi M, Gazzero P, Vietri MT, et al. Serum concentration of free T3, free T4 and TSH in healthy children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2001; 14: 1635-9.
25. Djurhuus MS, Rohold A, Vadstrup S, Hyltoft Petersen P, Uldall A. Reference intervals based on hospitalized 'healthy' patients and medical students in relation to analytical bias for serum potassium. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52: 305-12.
26. Nilsson SE, Evrin PE, Tryding N, Berg S, McClearn G, Johansson B. Biochemical values in persons older than 82 years of age: report from a population-based study of twins. *Scand J Clin Lab Invest* 2003; 63: 1-14.
27. Rustad P, Felding P, Lahti A. Proposal for guidelines to establish common biological reference intervals in large geographical areas for biochemical quantities measured frequently in serum and plasma. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 783-91.
28. Allard P, Delvin EE, Paradis G, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem* 2003; 49: 644-9.
29. Khan F, Green FC, Forsyth JS, Greene SA, Morris AD, Belch JJ. Impaired microvascular function in normal children: effects of adiposity and poor glucose handling. *J Physiol* 2003; 551(2): 705-11.
30. Arslanian SA, Saad R, Lewy V, Danadian K, Janosky J. Hyperinsulinemia in African- American children: decreased insulin clearance and increased insulin secretion and its relationship to insulin sensitivity. *Diabetes* 2002; 51: 3014-9.
31. Ohki Y, Orimo H, Kishi M, Ohkawa T. Indexes of insulin resistance using the oral glucose tolerance test (O-GTT) in Japanese children and adolescents. *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 84-7.

HALK SAĞLIĞI AÇISINDAN HİJYEN VE İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI

Hygiene and good manufacturing practice in terms of public health

Sibel CEVİZCİ¹, Ayşe Emel ÖNAL²

¹ İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı AD. İSTANBUL

² İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı AD. İSTANBUL

Geliş Tarihi: 26.02.2008
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:
Sibel CEVİZCİ
İstanbul Üniversitesi,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı AD.
İSTANBUL

Tel : +90 216 633 64 21
e-posta : cevizcisibeldr@gmail.com

ÖZET

Küreselleşme ile birlikte sağlık, ilaç ve gıda sektörlerinde kaliteli, hijyen kurallarına uygun hizmet ve ürün sunulması giderek önem kazanmıştır. Böylece, halk sağlığı açısından da önemli olan kalite kontrol ve belgelendirme sistemlerinde değişme ihtiyacı doğmuştur. Günümüzde özellikle sağlık sektöründe yer alan birçok kurum ve kuruluş, çalışma sistemlerine kolaylıkla adapte edilebilen, gelişmiş kalite-hijyen kontrol yöntemlerini ve belgeleme sistemlerini içeren “İyi Üretim Uygulamaları (İÜU)”nı tercih etmektedir. İÜU’nun ilk kullanıldığı alan gıda sektörü olup, hijyen ve kalite yönetimine ilişkin uygulamaları içermektedir. Son yıllarda insan sağlığının korunması bilinci, her türlü mal ve hizmetin üretim aşamalarına da yansımaya başlamıştır. Sonuç olarak, İÜU zamanla farklı sektörlerde de kullanılmaya başlanmış ve uluslararası ticarete aranan bir referans olmuştur. Bu derlemenin amacı, halk sağlığının korunmasında İÜU’nun önemi ve kapsamı hakkında bilgi vermek ve değişik sektörlerdeki kullanım alanlarını incelemektir.

Anahtar Sözcükler: Halk sağlığı, hijyen, iyi üretim uygulamaları.

ABSTRACT

With globalization, presenting service and product which have good quality and conformity with hygienic regulations, have become more important in health, pharmacy and food sectors. That’s why the quality control and documentation systems which are also considerable in terms of public health, were about to change. Today, lots of companies especially in health sector, prefer “Good Manufacturing Practices (GMP)”- including a developed quality-hygiene control and documentation method - that they can easily adapt to their operation system. Food industry is the first application area and contains hygiene and quality management systems. In recent years, conscious of prevention of human health started to reflect on every stages of production of goods and services. In conclusion, GMP came into use in different sectors and demanded in international business trade as a reference. The aim of this review is to present some information about importance and concept of GMP to prevent of public health and to examine its use of areas in various sectors.

Key Words: Public health, hygiene, good manufacturing practice.

GİRİŞ

Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu (International Organization for Standardization, ISO) tarafından çevre, sağlık, güvenlik, hijyen gibi konularda dünyadaki tüm işletme ve servislerin gereksinimlerini karşılamak üzere kalite yönetim ilkelerine göre geliştirilmiş olan standartlar “Kalite Sistemleri” olarak tanımlanmıştır (1,2). İyi Üretim Uygulamaları (İÜU) (Good Manufacturing Practices, GMP), 90’lı yıllarda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından her türlü ürün ve hizmetin üretim aşamasından itibaren kişi ve kuruluşlara sunulmasına kadar geçen süreçte uyulması zorunlu kuralları kapsayan bir sağlık kalite standardı olarak kabul edilmiştir (3,4). 2000’li yıllara gelindiğinde Dünya Sağlık Örgütü de dahil olmak üzere pek çok uluslar arası kuruluş tarafından benimsenmiş olan bu standart, güncellenmeye başlanmış (current Good Manufacturing Practice, cGMP) ve farklı sektörlerle yönelik, uyulması zorunlu kalite, sağlık ve hijyen kurallarını içeren kılavuzlar oluşturulmuştur (5). Bu sistemler, zamanla değişerek yenilense de temel kullanım alanlarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır:

ISO 9000 Serisi: Yaklaşık 20 standardı içeren 1994 versiyonunda dört temel sistem bulunmaktadır. Bunlar, ISO 9000 “Kalite Yönetim Sistemleri - Temel Kavramlar, Terimler ve Tarifler”, ISO 9001 “Kalite Yönetim Sistemleri - Şartlar”, ISO 9004 “Kalite Yönetim Sistemleri - Performans İyileştirmeleri için Kılavuz” ve ISO 19011 “Kalite ve Çevre Tetkiki için Kılavuz” dur.

ISO 9001-2000 Serisi: 1994 versiyonuna kıyasla burada süreç yapısı önem kazanmış olup modellere ve prosedürlere uyumu savunan, uygulamaların etkinliği ve sonuçlarına yönelik yeni bir yaklaşım hedeflenmiştir.

ISO 14001 Çevre Yönetim Sistemi: Özünde doğal kaynak kullanımının azaltılmasını, toprağa, suya, havaya verilen zararların en az düzeye indirilmesini amaçlayan, çevre sağlığının korunması için risk

analizleri yapan bir yönetim modelidir.

HACCP ISO 22000 Gıda Yönetimi: Gıda üretim zincirinde hammadde temininden başlayarak gıda hazırlama, işleme, üretim, ambalajlama, depolama ve nakliye aşamalarında tehlike analizleri yaparak kontrol noktalarını belirleyen ve herhangi bir problemi henüz oluşmadan önlemeyi hedefleyen bu gıda güvenliği sistemi her kuruluşta uygulanabilmektedir.

OHSAS 18001 İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetimi: İşyerlerinde işlerin yapılması sırasında çeşitli nedenlerden kaynaklanan, sağlığa zarar verebilecek tehlike ve riskleri belirlemek, kaza ve benzeri etkilerden korunmak, güvenli bir çalışma ortamı sağlamak amacıyla sistemli ve bilimsel önlemlerin alındığı yönetim sistemidir.

SA 8000: Sosyal sorumluluk ile ilgili olan bu standart günümüzde evrensel olarak kabul gören bir referans sistemdir. Her türlü kurum ve kuruluştaki fason çalışan birimlerdeki haksız ve gayri insani uygulamalara, çalışma koşullarına dikkat çekmek, özellikle çocukların zorla çalıştırılması, istismarı gibi haksızlıkların önlenmesi amacıyla oluşturulmuş bir standarttır.

ISO 13485 ve 13488 Tıbbi Cihazlar Yönetim Sistemi: Bu sistemler bağımsız olmayıp, sırasıyla ISO 9001 ve 9002 standartları ile birleştirilerek uygulanabilirler. Bu sistemde tıbbi cihazların imalatında yaygın olarak kullanılan İÜU ilkelerini içeren özel şartlar yer almaktadır.

ISO/TS 16949 Otomotiv Sektörü Kalite Yönetim Sistemi: ISO 9000 standardı temeli üzerine otomotiv sektörünün özel ihtiyaçlarının dahil edilmesiyle oluşturulmuştur. Sürekli geliştirmeyi ve hataların ortaya çıkmamasını sağlayacak temel sistem anlayışına sahiptir.

Entegre Yönetim Sistemi: Farklı yönetim sistemlerinin tek çatı altında toplandığı ve ihtiyaçların aynı anda karşılandığı bütünsel uygulanan sistemlerdir.

Görüldüğü gibi standardizasyon ve kalite yönetim sistemleri uluslararası düzeyde sağlık, çevre ve çeşitli üretim alanlarına göre değişebilen, hijyen ve kalitenin korunmasına yönelik uygulamaları içermektedir (1, 2). Her türlü malın veya hizmetin üretim aşamasından tüketim aşamasına kadar uyulması ve izlenmesi gereken kalite ve kontrol sistemleri işletmenin yapısına göre sınıflandırılabilir. Gelişmekte olan ülkelerde “İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU)” ve “İyi Klinik Uygulamaları (İKU)” gibi kalite sistemlerinin standardize edilmesi günümüzde klinik çalışmalarda da bilgi kalitesinin iyileştirilmesini sağlamıştır (6). Tablo 1’de farklı alanlardaki İÜ’ya ve uluslararası alanda kullanılan tanımlarına birkaç örnek verilmiştir. Bu örnekler yapılan işe ve hizmet alanlarına göre çeşitlendirilebilmekte, farklı iş ve meslek gruplarına yönelik kılavuzlar hazırlanmaktadır.

Tablo 1. Farklı alanlarda iyi üretim uygulamaları ve uluslararası karşılıkları (1, 2)

İyi Üretim Uygulamaları (İÜ)	Good Manufacturing Practice (GMP)
İyi Tarım Uygulamaları (İTU)	Good Agriculture Practice (GAP)
İyi Veteriner Uygulamaları (İVU)	Good Veterinary Practice (GVP)
İyi Hijyen Uygulamaları (İHU)	Good Hygiene Practice (GHP)
İyi Laboratuvar Uygulamaları (İLU)	Good Laboratory Practice (GLP)
İyi Dağıtım Uygulamaları (İDU)	Good Delivery Practice (GDP)
İyi Ticaret Uygulamaları (İTU)	Good Trade Practice (GTP)
İyi Depolama Uygulamaları (İDU)	Good Storing Practice (GSP)
İyi Klinik Uygulamaları (İKU)	Good Clinical Practice (GCP)

HİJYEN

Sağlığın korunması ve geliştirilmesi amacıyla yapılan sanitasyon ve hijyen eğitimleri halk sağlığının en önemli konularındandır. Her yıl üç milyondan fazla çocuk ishal yapan hastalıklar nedeniyle ölmektedir. Oysa ki ishallerli hastalıkları yeterli ve sağlıklı içme suyunun sağlanması, sanitasyon ve hijyen kurallarına uyulması ile önlemek mümkündür. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre; gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların %80’inden sanitasyon ve hijyen konusundaki yetersizlik sorumludur (7).

Riskli davranışların önlenmesi, hijyen eğitimleri ve uygulamalarına ek olarak toplum temelli programların hazırlanması ve yürütülmesi de oldukça önemlidir. Bireylere ulaşacak her türlü gıda, ilaç, mal ve hizmetin de aynı ölçüde hijyenik koşullarda üretilmesi ve sunulması için uyulması gerekli kurallar, yönetim ve standardizasyon sistemleri oluşturulmuştur. Hijyen bu sistemlerde personel hijyeni, hizmet ve/veya ürün hijyeni ile ortam hijyeni olmak üzere üç farklı şekilde kontrol edilmektedir (1,2).

Personel hijyeninin ilk adımı olan el hijyeninin sağlanmamasının, farklı meslek gruplarında çalışma ortamlarında ortaya çıkan ve hızla halk sağlığını tehdit eden sorunlara yol açan hastalıkların oluşmasında en önemli risk olduğu bildirilmiştir (8). Oysa ki oldukça ucuz ve etkili bir korunma yöntemi olan el hijyeni, dikkatli uygulandığında hastane enfeksiyonları da dahil olmak üzere pek çok sağlık sorununun azaltılmasını sağlayabilmektedir.

Gıda Hijyeni

Gıda kaynaklı enfeksiyonlar tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bunların da çoğu zoonotik enfeksiyonlardır (9). Dengeli bir diyetle önemli rolü olan hayvansal kaynaklı gıdalar insanların tüketimine uygun olarak üretilmelidir. Güvenli bir hayvansal ürünün insanlara bulaş olasılığı olan mikroorganizmaları ve kalıntıları içermemesi gereklidir. Kontamine su ve besinlerle bulaşan; *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter*, *Salmonella typhi* (tifo etkeni), *Calicivirus* (Norwalk-benzeri virus), *Shigella dysenteriae* (basilli dizanteri), *Entamoeba histolytica* (amipli dizanteri), *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum* ve Hepatit A insanlarda özellikle de mide-barsak enfeksiyonlarına neden olabilen ve sıklıkla izole edilen mikroorganizmalardır (10).

Teknolojinin hızla gelişmesi ve buna paralel olarak uluslararası ticaretin artması, gıda ve tarım endüstrisinde karşılaşılan bu risklerin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak ürün veya hizmetleri satın

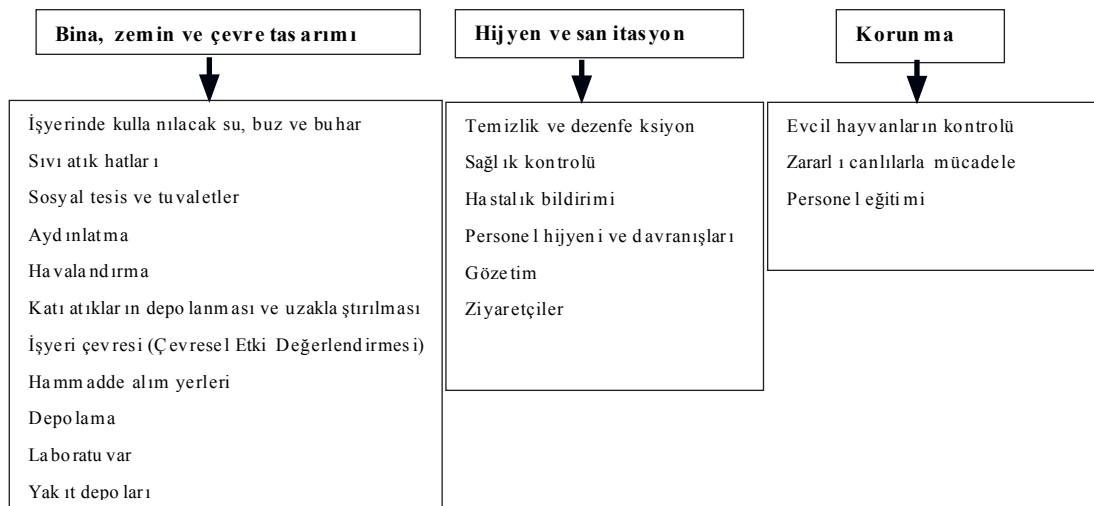
alan tüketicilerin bilinçlenmesine, halk sağlığı ve çevre sağlığı konularında farkındalığın da hızla yayılmasına yardımcı olmuştur (11,12). Gıda üretim tesislerinde çalışan personelin hijyen ile ilgili görev ve sorumlulukları arasında personel hijyeni, el hijyeni ve giysiler ilk sırada yer almaktadır (13). Mikrobiyolojik ve ağır metal bulaşlarını, veteriner ve zirai mücadele ilaçları ile gıda katkı maddelerine ait kalıntıları içeren risk faktörlerini önlemek amacıyla bir dizi kalite kontrol yönetim sistemleri geliştirilmiştir (14). Bu sistemlerden “Riskli Kontrol Noktalarındaki Tehlike Analizleri” HACCP (Hazard Analysis on Critical Control Points) ISO Kalite Yönetim Sistemleri ile birlikte uluslararası platformda kabul edilmiştir. Ancak günümüzde HACCP’in tek başına yeterli olmadığı, özellikle de iç ve dış pazarlarda mevzuatlara uyum sağlamak, tüketiciye en güvenilir ürünü ve hizmeti sunmak için İÜU ve İyi Hijyen Uygulamaları (İHU) gibi özelleştirilmiş sistemlerle birlikte kullanılması gerektiği belirtilmektedir (15). Ülkemizde de geçmişte bu sistemlerdeki eksikliklere bağlı bazı sorunlar yaşanmıştır. 1998 yılında su ürünleri üretim tesislerinin teknik ve hijyenik olarak yetersiz olması nedeniyle Türkiye’nin Avrupa Birliği’ne (AB) bu alandaki ihracatı yasaklanmıştır. Alınan önlemlere ve denetimlere bağlı olarak 2000 yılının sonlarına doğru su ürünlerinin AB’ye ihracatı tekrar başlamıştır (15).

İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI

İÜU ilaç, kozmetik, gıda ve veteriner preparatlarının üretimi, depolanması, dağıtımı ve tüketiciye ulaştırılması süreçlerini denetleyen bir kalite kontrol sistemi olup çok farklı sektörlerde kolaylıkla uygulanabilmektedir. İÜU’ya göre işyerlerinin taşınması gereken genel özellikler Şekil 1’de gösterilmektedir (16).

Gıda Sektöründe İÜU

Güvenli gıda beklentilerinin artması birçok uygulamayı da beraberinde getirmiştir. Bunları iyi tarım uygulamaları, iyi hijyen uygulamaları, iyi üretim uygulamaları gibi artırmak mümkündür. Bu uygulamalardan en eskisi olan İÜU; gıda ürünlerinin üretimi ve dağıtımında temel olan, ürünlerde kalite sağlamak için hammadde, işleme, ürün geliştirme, üretim, paketleme, depolama, dağıtım aşamalarında kesintisiz uygulanması gereken bir teknikler dizisidir (14). Gıda güvenliğini ve yararlanımını garanti altına alan uygulama standartları olarak tanımlanabilen İÜU ilk kez 1967 yılında FDA tarafından gıda ürünleri için önerilmiştir (17). Ülkemizde İÜU sınırlı sayıda yapılmaktadır çünkü bu konuda yasal bir zorunluluk yoktur. Fakat ihracat yapan işletmelerin özellikle AB pazarına girebilmesi bu uygulamaları hayata geçirmesi



Şekil 1. İyi Üretim Uygulamaları Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Bazı Noktalar (16)

ve devam ettirebilmesi ile mümkün olacaktır. AB’de 2003 yılında faaliyetlerine tam olarak başlayan Avrupa Gıda Otoritesi ile HACCP, GHP (Good Hygiene Practice) ve GMP sistemleri de yasal olarak yürürlüğe girmiştir. Bu yasa, AB ülkelerini sorumluluk altına alırken aday ülkeleri ve ticaret yapan 3. ülkeleri de kapsamaktadır. Türk Gıda Mevzuatı birçok gelişmeyi ve yeniliği uygulamaya geçirmiştir. Mevzuatın önemli bir bölümünü Türk Gıda Kodeksi oluşturmaktadır. Bu kodeks, JECFA’nın (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) Codex Alimentarius’u, FDA ve AB direktifleri ile uyumlaştırılmıştır. Günümüzde Türk gıda sistemi, HACCP ve GMP gibi kalite sistemlerinin uygulandığı güvenilirlik yaklaşımına doğru gitmektedir (18). İÜU ülke gıda sanayinin performansının tam olarak ortaya konulması amacıyla uygulama ve denetlemede kolaylık sağlayacaktır. %90’ının yetersiz teknoloji ile üretim yaptığı yaklaşık 24.000 gıda imalatçısının kalite kriterlerinin sağlanması için büyüklüklerine göre bu kalite yönetiminin sistematik olarak uygulamaya geçirilmesi sağlanmalıdır (19).

Veteriner Hekimlik ve İyi Veteriner Uygulamaları (İVU)

Veteriner hekimler hayvan sağlığı, halk sağlığı ve çevrenin korunmasında önemli bir rol oynamakta ve çok geniş bir alanda hizmet vermektedir. “İyi Veteriner Hekimlik Kılavuzu” Avrupa veteriner hekimliği etiğini ve hekimlik uygulamalarının prensiplerinin, kalite kontrol sistemi için gerekli olan ihtiyaçların belirlenmesinde gerekli standartların uygulanması amacıyla hazırlanmıştır (20). Bu kılavuzda özellikle veteriner hekimlerin halk sağlığı ve çevre gibi konulardaki görevleri tanımlanmıştır. Kılavuzda veteriner hekimlerin zoonotik ajanlara maruziyeti en aza indireyecek tedbirler hakkında halka tavsiyelerde bulunması gerektiği belirtilmektedir. Ayrıca besinlerle alınan patojenler, kalıntılar ve kontaminantlar (biyolojik ve kimyasal ajanlar) ve antibiyotik kalıntıları hakkında halkın bilgilendirilmesi de veteriner hekimlerin görevleri arasında sayılmaktadır (20).

Veteriner hekimlikte İÜU, veteriner biyolojik ürünlerin kalite standartlarına ve amaçlanan kullanım şekline göre, ürün ruhsatına esas bilgilerin veya ürün özelliğinin gerekli gördüğü şekilde üretilmesini ve kontrol edilmesini güvence altına alır. İÜU, kalite güvence sisteminin bir parçası olup hem üretim, hem de kalite kontrolü ile ilgilidir (21-23). Peynir üretimi endüstrisinde de HACCP ve İÜU güvenli üretim için gereklidir. İÜU ve “Sanitasyon Standart Uygulama Prosedürleri” HACCP’ten önce uygulanması zorunlu programlardır. İÜU ekipman, malzeme, personel vs. ile ilişkili standartları içerirken; SSUP ise fabrika ve işçilerin hijyen ve sanitasyonu ile ilgili standartları içermektedir. Bu sistemler iyi kurulmalı, kontrol edilmeli ve değerlendirilmelidir (24-26).

Veteriner Kliniklerinde Kalite Yönetimi Sistemleri:

Veteriner hekim öncelikle tüm personelin en yüksek seviyede kişisel hijyen ve temizliğini sağlamalıdır. Çevre temizliği ve dezenfeksiyonu planlanmalı, belgelenmeli ve hijyen kurallarına uygunluk gösterecek şekilde yapılmalıdır.

Gerekli teçhizatın kliniğin amacına göre ve mevzuata uygun olarak seçilmesi, ekipmanların özelliklerinin belirlenerek, düzenlenmesi ve kalibrasyonunun planlanması, belgelendirilmesi, ekipmanların temizliğinin hijyen kurallarına uygun yapılması, temizlik, dezenfeksiyon, sterilizasyon ve atıkların ortadan kaldırılması işlemlerinin kliniğin yapısına göre hijyenik kurallara ve yönetmeliğe bağlı olarak yapılması, güvenlik önlemlerinin alınması, belgelendirilmesi, düzenli aralıklarla yeniden gözden geçirilmesi, sağlığın korunması ve güvenlik amacıyla kliniğin belirlediği kuralların ve çalışma ortamının düzenli aralıklarla denetlenmesi gibi aşamalar İVU kapsamında yer almaktadır (20).

Bu uygulamalar çeşitlendirilebileceği gibi tıbbi hizmet veren her türlü kurum ve kuruluş (klinikler, sağlık ocakları, devlet hastaneleri, özel hastaneler, muayenehaneler, eczaneler, vs.) tarafından da benzer biçimde kullanılabilir.

AB üyeliği çerçevesinde ve Avrupa Veteriner Hekimleri Federasyonu tarafından ortaya konulan belgelerde veteriner hekimler hayvan sağlığı, hayvan refahı, gıda güvenliği, veteriner halk sağlığı ve dolayısıyla insan sağlığının korunmasında önemli görevleri olan meslek mensupları olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizde birçok alanda olduğu gibi, sağlık alanında da ekip anlayışı hala bireysel çabaların önüne geçememiştir. Bu nedenle de özellikle temel sağlık hizmetlerinin sunulmasında farklı disiplinlerin birlikte hareket etmesi konusunda ciddi sıkıntılar mevcuttur. AB üyelik müzakereleri sürecinde bazı sistemlerde ülkeler arası farklılıklar dikkati çekmektedir. Ortak uyum paketlerinden bir diğeri olan 2006 yılında uygulanmaya konulması gereken yeni hijyen paketi de bu konudaki önemli gelişmelerden birisidir. Ancak yeni hijyen paketinin uygulanmaya konulduğu ülkeler tam olarak bilinmemektedir (27).

Sağlıklı hayvanların yetiştirilmesinde karşılaşılan önemli bir problem de olumsuz çevre şartlarıdır. Olumsuz koşullar hayvan hastalıklarına yol açarken, üretimde de ekonomik problemlere neden olmaktadır (28). Hayvan yetiştiriciliğinde uygun çevre koşullarının sağlanması biyolojik, fiziksel (sıcaklık, nem, hava vs.) ve kimyasal hijyenin korunmasıyla mümkündür. Ülkemizde yürütülen müdahale programlarına rağmen hem hayvan endüstrisini, hem insan sağlığını etkileyen bir zoonoz olan brusella enfeksiyonu halen yüksek orandadır. Gül ve arkadaşlarının çalışmasında; ülkemizdeki kan kültürü pozitiflik oranlarının dünyadaki diğer çalışmalara kıyasla düşük olmasının yetersiz laboratuvar ve teknik imkânlardan kaynaklandığı gösterilmiştir (29). Ayrıca, genelde ateş şikayeti ile polikliniklere başvuran hastalara uygulanan ampirik antibiyotik tedavisinin de hastalığın tanımlanmasında önemli bir engel olduğu vurgulanmıştır. Sonuçta önlenabilir bir enfeksiyon olan bruselloz konusunda birinci basamak sağlık hizmetlerinde görev alan personelin de bilinçlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (29). Bu amaçla; hastaların ilk başvuru yerleri olan

sağlık ocağı hekimleri ve personeli başta olmak üzere özellikle kırsal alanda çalışan sağlık personeline yönelik bölgesel hastalık riskleri, etkenleri, doğru tanı ve tedavileri konusunda kapsamlı sağlık eğitimi verilmelidir. Hijyen ve korunmanın önemini vurgulayan çalışmalarda; brusella antikorlarının yüksek oranda saptandığı grupların, süt sağma sırasında ya da hayvanla yapılan temaslarda yeterli korunma önlemlerini almadan süt üretimi yapan kişilerin yer aldığı gruplar olduğu bildirilmiştir. Hayvanla temas eden kişilerin %49'unun eldiven kullanmadığının tespit edilmesi bu görüşü desteklemektedir (30). Türkiye'nin coğrafik yapısı göz önüne alınırsa farklı zoonoz hastalıklarının da bölgeden bölgeye çeşitlilik göstermesi şaşırtıcı olmamaktadır. Büke ve arkadaşları, İzmir İli Ovacık Beldesi'nde yaptıkları kesitsel bir çalışmada Q humması prevalansını incelemişlerdir. Dünyada yaygın olan bir diğer zoonoz olan bu hastalık Coxiella burnetii ile temastan sonra ortaya çıkmaktadır. Evde büyük ve küçükbaş hayvan yetiştiren, bu hayvanlardan süt üreten ve sütlerinden peynir yapan kişilerde Q humması seroprevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (31). İÜÜ; Veteriner Teşhis ve Analiz Özel Laboratuvarları ve Veteriner Sağlık Ürünleri Üretim Özel Laboratuvarlarının kuruluş, açılış, çalışma veya işletme izinleri ile bu tür yerlerin denetimleri ve üretilecek ürün veya ürünlerin teknik ve hijyenik şartlarını, ruhsatlandırması ile ilgili hususları düzenlemek amacıyla 1999 yılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Özel Veteriner Laboratuvar Yönetmeliği" kapsamına da dahil edilmiştir (32).

İlaç, Tıbbi Cihazlar ve Kozmetik Sektöründe İÜÜ:

İlaç bir ya da birkaç etken maddenin saf halde ya da bazı yardımcı maddeler kullanarak hastanın kullanımı için uygun ve yararlı hale getirilmesi amacıyla değişik metotlarla hazırlanan preparatlardır. İlaç sektöründe İÜÜ ile birlikte İKU, İLU ve İHU gibi yöntemler de birlikte kullanılır. Günümüzde ilaç endüstrisinde dış kaynak kullanımının giderek artması beraberinde bazı zorlukları da getirmiştir. Özellikle üretim faaliyetleri sırasında dış kaynakların kullanımı,

ürünlerin kalite kontrolünün denetlenmesini zorunlu kılmaktadır (33). Bu denetimlerden birisi olan İÜÜ, üretim aşamalarında hata oluşmadan ilacın üretilmesini amaçlar. İlacın hazırlanması aşamasında hep aynı ve birinci kalitede elde edilmesini sağlar. Bir ilacın emniyetli, etkin ve kaliteli üretilmesi için oluşturulmuş kuralları kapsayan İÜÜ'da üç temel özellik mevcuttur. Bu özellikler emniyetli olma (safety) yani ürünün terapötik sınırlar içinde olması, etkin olma (efficacy) yani terapötik indeksteki kan düzeyinde her yaş grubunda istenen etkiyi göstermesi ve kaliteli olmasıdır (quality). Bir ilaç ancak bu özelliklere sahip ve İÜÜ, İLU, İKU kılavuzlarına uygunsa kullanılabilir. İÜÜ'nün giderek önem kazandığı diğer bir alan da tıbbi cihazların güvenlik ve etkinliğinin hijyen ve kalite standartlarına uygun olarak değerlendirilmesidir. Küresel tıp teknoloji endüstrisi her yıl piyasaya binlerce malzeme sunmaktadır. İlaçlar piyasaya sürülmeden önce her türlü onaya tabi tutulurken, tıbbi malzemelerde bu konuda büyük eksiklikler gözlenmektedir. Bu eksiklikler, zaman zaman çeşitli tıbbi uygulamalar (kan transfüzyonları, transplantasyon, her türlü invaziv girişimler, diyaliz, hemodiyaliz, vb) sırasında kontaminasyonlara ve yetersiz hijyene bağlı enfeksiyon hastalıkları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Kanıta dayalı teknolojik değerlendirmelerin yapılmasının sağlıklı sonuçların alınması ve halk sağlığının desteklenmesi bakımından zorunlu olduğu bildirilmiştir (24). Yeni Kozmetik Mevzuatı; 5324 sayılı Kozmetik Kanununu, 23.05.2005 tarih ve 25823 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Kozmetik Yönetmeliğini, 01.07.2005 tarih ve 25862 Sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Analiz Metotlarının yer aldığı tebliğleri ve 07.06.2005 tarih ve 2684 sayılı Makam Oluru ile yayımlanan İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzunu içermektedir (34).

Sağlık mevzuatı yönetmeliklerinden birisi olan Kozmetik Yönetmeliği; kozmetik ürünlerin insan sağlığına zarar vermeden, doğru ve anlaşılır bilgilerle tüketiciye ulaşmasını sağlayan teknik niteliklerin, ambalaj bilgilerinin, bildirimlerinin, piyasaya sunulmalarının, piyasada gözetim ve

denetimlerinin, üretim yeri denetimlerinin usul ve esaslarının belirlenmesini içermektedir (34). AB Kozmetik Mevzuatı'na göre hazırlanan ve beş bölümden oluşan yönetmelik, temelde kozmetik ürünlerin kategori, teknik nitelikleri, ambalaj bilgilerine dair şartlara, İÜÜ ve İLU'ya göre yapılan üretim, üretim metodu, analiz metotları ile kozmetik ürünlerde kullanılmasına izin verilen diğer maddelere ilişkin özel esaslar, idari yaptırımlar ve cezai müeyyidelerle dikkat çekmektedir. Mevzuat ayrıca ürün ve üretici bildirimini, sorumlu teknik eleman bulundurmaya ve zehirlenme vakalarının bildirimini zorunlu kılmıştır. İÜÜ, ürünün iç ve dış kaynaklardan kirlenme olasılığını önlemek veya azaltmak amacıyla, kuruluşa ilgili iç ve dış şartlara ilişkin koruyucu önlemleri de içermektedir (34). İÜÜ kılavuzuna göre dikkat edilmesi gereken noktalar, temel ihtiyaçların belirlenmesi, kozmetik hammaddeler için temel gereksinimlerin planlanması, üretim binası için gerekli malzemelerin seçilmesi, çapraz kontaminasyonun önlenmesi, bitmiş ürünlerin dolumu ve kontrolü, dokümantasyon, personel eğitimi, temizleme ve dezenfeksiyon işlemleridir.

İmmünolojik Veteriner Preparatları Üretimi ve İÜÜ: İmmünolojik Veteriner Preparatların (İVP) üretiminde Dünya'da ve AB'ye üye ülkelerde çok sayıda bölgede İÜÜ kullanılmaktadır. Bu preparatlar özellikle üretimleri sırasında çeşitli risklerle karşı karşıyadırlar. Bu riskler kontaminasyon, çapraz kontaminasyon, çevresel ve işleme bağlı koruma, imalat yöntemlerinin biyolojik çeşitliliğidir. Bu nedenle üretimler sırasında ve diğer aşamalarda uygulanan İÜÜ ile yüksek kalitede, güvenli ve etkili İVP üretimi sağlanacağı belirtilmiştir (35).

Bitkisel İlaçların (Phytomedicine) Üretimi ve İÜÜ: Bitkisel ilaçların kalitesi her bir bitki türünün İÜÜ standartlarına göre üretim aşamalarından geçerek ilaç preparatına dönüşmesi sürecini kapsar. Tüm işlemlerin kalite kontrolü farmakognostik metotlara, spesifik parmak izi ile çalışan kromatogramlara, tanımlanmış çok sayıda markır substansa, fiziksel-kimyasal özelliklere ve mikrobiyolojik izlemlere

dayanmaktadır (36). Kanada gibi birçok ülkede bitkisel ilaçlar, vitaminler ve mineraller gibi pek çok doğal sağlık ürünlerinin kullanımında hızlı bir artış olduğu gözlenmiştir. Bu ürünlerin kalitesine ilişkin duyulan endişeler nedeniyle Kanada Sağlık Departmanı 2004 Ocak ayında bazı düzenlemelerin getirilmesini zorunlu kılmıştır (37-39). Bu amaçla yapılan düzenlemeler zamanla geliştirilerek 31 Aralık 2006 tarihine kadar Doğal Sağlık Ürünleri imalatı yapan tüm şirketlerin İÜU standartlarını kabul ederek, bölgesel lisans almaları sağlanmış; ayrıca sadece bu lisansa sahip firmaların sağlık sektöründe Kanada'da faaliyet göstermesine izin verilmiştir (37).

Kök Hücre Teknolojileri ve Gen Tedavilerinde İÜU: Kalite Güvence Sistemi ürünlerin amaçlanan kalitede olduklarını güvence altına almak için yapılan organize düzenlemelerin bütünüdür. Bu teknolojilerin kullanıldığı merkezlerde uluslararası standartlara uygun bir kalite yönetimi uygulanmaktadır. İyi üretim uygulamaları bu merkezlerde de kalite güvence sisteminin bir parçası olup, hem üretim ve hem de kalite kontrolü ile ilgilidir. İÜU standartlarında çalışmak için dokümantasyon önemlidir. Yapılan her uygulamanın bir Standart İşletim Sistemi (Standart Operation Procedures, SOP) olmalıdır. İÜU çerçevesinde yer alan bazı bölümler; kalite yönetimi, personel, tesis ve ekipman, dokümantasyon, üretim, kalite kontrol, şikayet merkezi ve iç denetimdir (40). Allojenik transplantasyonlarda kordon kanı kök hücrelerinin dondurulması gibi işlemleri içeren klinik protokollerin düzenlenmesinde uygulanan İÜU'nun güvenli olduğu ve aynı sonuçların elde edilebildiği bildirilmiştir (41-43).

Son yıllarda önce tavsiye kararı olarak başlayan, sonra ABD ve AB üyesi ülkeler tarafından uygulanması

zorunlu kılınan kararlara göre her türlü kan ve kan ürünü, doku, kök hücre bankacılığı, hücre ve gen tedavi ürünlerinin İÜU koşulları altında üretimlerinin yapılması gerekmektedir (44). Özellikle uygulamalara başlanılan alanlar kordon kanı bankacılığı, kanser aşıları, doku ve organ mühendisliği, kök hücre ve sperm bankacılığı, yaşlanmaya karşı çalışmalarıdır (41- 44). Bağışıklığı baskılanmış bazı hastalarda hücre transplantasyonlarında da İÜU'dan yararlanıldığı gösterilmiştir (43,45). Halk sağlığının korunmasına yönelik bir dizi önlemleri içeren İÜU'nun yakın gelecekte ülkemizde de hemen her alanda başlayacağı görülmektedir (35).

SONUÇ

Dünyada küreselleşme ile birlikte sağlık sektörünün çeşitli üretim ve hizmet alanlarında hijyen ve kalite anlayışı giderek yükselmektedir. Bu doğrultuda İÜU kalite ve hijyen standartları da pek çok ülkede zorunlu kılınmış, bu konudaki araştırmalar desteklenmiş, çeşitli sektörlerde de kabul görmeye başlamıştır. Ülkemizde özellikle sağlık sektöründe önemli bir halk sağlığı sorunu olan hijyen koşullarının, üretim ve hizmet kalitesinin iyileştirilmesinde önemli bir basamak olan İÜU konusunda kanıta dayalı, yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Sağlık sektörünün tanı-tedavi hizmetleri, ilaç, tıbbi malzeme, doğal sağlık ürünleri, kozmetik ürünler, hücre ve gen teknolojileri gibi pek çok alanında yapılacak hijyen, kalite kontrol çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu araştırmaların, ülkemizde üretilen malın (ilaç, tıbbi malzeme, doğal sağlık ürünleri, kozmetik ürünler, vs.) veya sunulan hizmetin kalitesi, etkinliği, maliyeti ve faydası gibi çeşitli sağlık ekonomisi göstergelerinin değerlendirilmesi için de faydalı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Managing Risk. http://www.dnv.com.tr/Binaries/DNV_Brochure_tcm111-84839.pdf Erişim 05.01.2008
2. Ay yıldız Global Cert. Kalite Belgelendirme Merkezi http://www.aycertkalite.com/belgelendirme_denetim.htm Erişim 15.12.2007
3. Medical Devices; Current Good Manufacturing Practice (CGMP); Final Rule. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Federal Register, 1996; 61 (195): 52601-52662. Erişim 14.02.2008 <http://www.fda.gov/cdrh/fr1007ap.pdf>
4. Health Products and Food Branch Inspectorate. Good Manufacturing Practices Guidelines 2002 Edition Version 2. Erişim 15.02.2008 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/compliconform
5. WHO Good Manufacturing Practices. Erişim 15.02.2008 <http://www.who.int/medicines/areas/>
6. Avilés W, Ortega O, Kuan G, Coloma J, Harris E. Quantitative Assessment of the Benefits of Specific Information Technologies Applied to Clinical Studies in Developing Countries. *Am J Trop Med Hyg*, 2008; 78 (2): 311-5.
7. Wijk C, Murre T, Esrey S. Motivating Better Hygiene Behaviour: Importance for Public Health Mechanisms of Change. UNICEF <http://www.unicef.org> Erişim 31.01.2008
8. Dokuzoğuz B. El hijyeni. *Mikrobiyoloji - Enfeksiyon Dergisi*, 2003; 2(2).
9. Busani L, Scavia G, Luzzi I, Caprioli A. Laboratory surveillance for prevention and control of foodborne zoonoses. *Ann Ist Super Sanità*, 2006; 42(4): 401-4.
10. Johnston AM. Animal health and food safety. *British Medical Bulletin*, 2000; 6(1): 51-61.
11. Lupien JR. Prevention and control of food safety risks: the role of governments, food producers, marketers, and academia. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2007; 16 (1): 74-9.
12. Havelaar AH, Bräunig J, Christiansen K, Cornu M, Hald T, Manges MJ, et al. Towards an integrated approach in supporting microbiological food safety decisions. *Zoonoses Public Health*. 2007; 54(3-4):103-17.
13. Atasver M. Besin işyerlerinde: Hijyen, besinlerin hazırlanması ve muhafazası. *Y.Y.Ü. Vet. Fak. Derg*, 2000; 11 (2):117-22.
14. Soydal F. Gıda Güvencesi, Beslenme Politikaları, III. Beslenme ve Diyetetik Kongresi, 2000 Ankara.
15. Mert İ. Küreselleşme ve su ürünlerinde kalite kontrol. *SÜMAE YUNUS Araştırma Bülteni*, 2002; 2(1): 6-10.
16. Özdemir M. Türk Gıda Mevzuatına Göre İyi Üretim Teknikleri. *Okyanus Danışmanlık*, 2001.
17. Oraman Y. Marmara Bölgesi'nde Faaliyette Bulunan Çeşitli Gıda Sanayi Kuruluşlarında Toplam Kalite Yönetimi Uygulamaları İle Performans Ölçme ve Değerlendirme Sistemleri Analizi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Doktora Tezi, 1998 Tekirdağ.
18. Karacabey A, Artık N, Korkut H, Açıkgöz M, Soydal F. Türk Gıda Mevzuatındaki Değişim ve Yeni Yaklaşımlar. *Türkiye Ziraat Mühendisleri V.Teknik Kongre*, 2000 Ankara.
19. Dölekoğlu CÖ. Gıdalarda Kalite Güvenlik Sistemleri. *Tarımsal Ekonomi Araştırma Enstitüsü T.E.A.E-Bakiş* 2003; 2(3): 1-4.
20. Kaya SE, Kaya Z, Bilgili A. Avrupa Veteriner Hekimleri Federasyonu İyi Veteriner Hekimlik Kılavuzu. *Türk Veteriner Hekimler Birliği Dergisi* 2005; 5: 10-7.
21. İçin S. Veteriner Hekimlikte GMP (İyi Üretim Uygulamaları).
22. Reinders RD, Weber MF, Lipman LJ, Verhoeff J, Bijker PG. Control of VTEC in Dutch livestock and meat production. *Int J Food Microbiol*, 2001; 66 (1-2): 79-83.
23. Van Logtestijn JG, Koolmees PA, Mossel DA. Identification and prevention of meat poisoning. *Tijdschr Diergeneesk*, 1987; 112 (18): 1037-46.
24. Feldman MD, Petersen AJ, Karliner LS, Tice JA. Who is Responsible for Evaluating the Safety and Effectiveness of Medical Devices? The Role of Independent Technology Assessment. *J Gen Intern Med*, 2007; 23 (Suppl 1): 57-63.
25. Dávila J, Reyes G, Corzo O. Microbiological assessment of the Gouda-type cheese-making process in a Venezuelan industry. *Arch Latinoam Nutr*, 2006; 56 (1): 51-9.
26. Aruoma OI. The impact of food regulation on the food supply chain. *Toxicology*, 2006; 221 (1): 119-27.
27. Altuntaş M. Avrupa'da Veteriner Hekimlik. *Türk Veteriner Hekimler Birliği Dergisi* 2006; 1-2.
28. Novák P, Vokřalová J, Knížková I, Kunc P. Animal Hygiene, Welfare And Environmental Protection In Relation To Implementation Of Eu Legislation In Animal Production. *Folia Veterinaria* 2005; 49(3): 12-6.

29. Gül HC, Coşkun Ö, Turhan V, Beşirbellioğlu BA, Bilgetürk A, Erdem H, ve ark. Bruselloz: 140 Olgunun Geriye Dönük Olarak İrdelenmesi. *Kor Hek* 2007; 6(4): 249-52.
30. Büke Ç, Çiçeklioğlu M, Türk M, Atalay S, Tunçel M. Ovakent Beldesinde Bruselloz Seroprevalansı İle Hastalık Konusundaki Bilgi Ve Davranışın Saptanması. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2006; 20 (1): 23-6.
31. Büke Ç, Atalay S, Tunçel M, Arsu G, Çiçeklioğlu M, Türk M. İzmir'in Ovacık Beldesi'nde Q Humması Seroprevalansının Kesitsel Değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection)* 2006; 20 (3): 155-8.
32. Özel Veteriner Laboratuvarları Yönetmeliği. Yetki Kanunu 3285, 6343, 441 Yayımlandığı R.Gazete 1999, 23831.
33. Linna A, Korhonen M, Mannermaa JP, Airaksinen M, Juppo AM. Developing a tool for the preparation of GMP audit of pharmaceutical contract manufacturer. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007; 15 [Epub ahead of print].
34. Kozmetik Mevzuatı. Ankara 2006, Erişim 11.01.2008 <http://www.tusp.saglik.gov.tr/extras/birimler/abkd/KOZMETIK%20MEVZUATI.ppt#>
35. Todd JI. Good manufacturing practice for immunological veterinary medicinal products. *Rev Sci Tech*. 2007; 26 (1): 135-45.
36. Kroll U, Cordes C. Pharmaceutical prerequisites for a multi-target therapy. *Phytomedicine*. 2006; 13 (5): 12-29.
37. Moss K, Boon H, Ballantyne P, Kachan N. New Canadian Natural Health Product Regulations: A Qualitative Study of How CAM Practitioners Perceive They will be Impacted. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2006; 6:18.
38. Laeeque H, Boon H, Kachan N, Cohen JC, D'Cruz J. The Canadian Natural Health Products (NHP) Regulations: Industry Perceptions and Compliance Factors. *BMC Health Services Research*, 2006; 6: 63.
39. Moss K, Boon H, Ballantyne P, Kachan N. The professionalization of Western herbalists: Response to new product regulations in Canada. *Complement Ther Med*, 2007; 15 (4): 264-70.
40. <http://www.onkim.com.tr/kalite.htm>
41. Gunetti M, Ferrero I, Rustichelli D, Berger M, Gammaitoni L, Timeus F, et al. Refreezing of cord blood hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation: in vitro and in vivo validation of a clinical phase I/II protocol in European and Italian Good Manufacturing Practice conditions. *Exp Hematol*, 2008; 36 (2): 235-43.
42. Meehan KR, Wu J, Webber SM, Barber A, Szczepiorkowski ZM, Sentman C. Development of a clinical model for ex vivo expansion of multiple populations of effector cells for adoptive cellular therapy. *Cytotherapy*, 2008; 10 (1): 30-7.
43. Alici E, Sutlu T, Björkstrand B, Gilljam M, Stellan B, Nahi H, et al. Autologous antitumor activity by NK cells expanded from myeloma patients using GMP-compliant components. *Blood*, 2008; 111(6): 3155-62.
44. Ovalı E. Hücre ve gen tedavilerinde kalite garantisi: İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GOOD MANUFACTURING PRACTICE, GMP) Erişim 11.01.2008 <http://www.atiteknoloji.com>
45. Dander E, Li Pira G, Biagi E, Perseghin P, Renoldi G, Gaipa G, et al. Characterization of migratory activity and cytokine profile of helper and cytotoxic CMV-specific T-cell lines expanded by a selective peptide library. *Exp Hematol*, 2008; 36(4): 473-85

ENFEKSİYÖZ MADDELERİN HAVA YOLUYLA ULUSLARASI TAŞINMASI

International air transportation of infectious materials

Dilek YAĞÇI ÇAĞLAYIK¹, İsmail CEYHAN¹

¹Refik Saydam
Hıfızissihha Merkezi Başkanlığı,
ANKARA

Geliş Tarihi: 15.07.2009
Kabul Tarihi: 02.09.2009

İletişim:

Dilek YAĞÇI ÇAĞLAYIK
Refik Saydam Hıfızissihha Merkezi
Başkanlığı, Salgın Hastalıklar
Araştırma Müdürlüğü, Viroloji
Referans ve Araştırma Laboratuvarı,
Cemal Gürsel Cad. No: 18, 06100
Sıhhiye - ANKARA

Tel : +90 312 458 24 52
e-posta: dilekyagcicaglayik@gmail.com

ÖZET

Enfeksiyöz maddelerin gönderenin elinden çıkıp alıcıya teslim edilene kadar geçen taşıma sürecinde olabilecek kırılma, sızma gibi durumlar nedeniyle gönderici, taşıyıcı, alıcı ve çevrenin enfeksiyöz maddeye maruziyet riski bulunmaktadır. Bu riski minimuma indirmek için bir takım kurallar ve düzenlemeler getirilmiş; güvenli taşıma ve uygun paketlenme için taşınacak maddelerin tanımları ve sınıfları uluslararası standartlarla belirlenmiştir. Uluslararası düzenlemelerin tümü; Birleşmiş Milletler (BM) Uzmanlar Komitesi'nin tehlikeli maddelerin taşınması konusundaki önerileri doğrultusunda yapılmaktadır. Dünya Posta Birliği yanı sıra ICAO (Uluslararası Sivil Havacılık Organizasyonu) ve IATA (Uluslararası Hava Taşımacılığı Birliği) da BM önerilerini kendi düzenlemelerine yansıtmakta; Dünya Sağlık Örgütü de tüm bu kuruluşlara danışmanlık sağlamaktadır. IATA, her yıl enfeksiyöz maddelerin taşınmasıyla ilgili güncel rehber yayınlamaktadır. Bu derlemede enfeksiyöz maddelerin uluslararası taşımacılık kurallarına göre hava yoluyla nasıl gönderilmesi gerektiğiyle ilgili bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Enfeksiyöz madde, taşıma, rehber

ABSTRACT

In infectious substances transportation; to minimize the exposure of sender, receiver, transporter and the environment to infectious substances due to the incidents such as breakage and leakage during any step of transportation process from sender to receiver, rules and regulations have been established. For safe transportation and suitable packaging, definitions and classifications of transported materials are identified by international standards.

All international regulations are in line with UN expert committee's dangerous materials transportation recommendations. UPU (Universal Postal Union) also reflects these guidelines to their regulations. ICAO (International Civil Aviation Organization) and IATA (International Air Transportation Association) incorporated UN's guidelines to their own regulations. WHO supplies consultancy support to all these organizations. IATA issues updated shipping guidelines for infectious materials transportation every year. The aim of this compilation is to inform how infectious materials should be transported based on international transportation regulations. In this review it was aimed to give information about how infectious materials should be transported based on international air transportation regulations.

Key Words: Infectious substance, transportation, guideline

GİRİŞ

Enfeksiyöz maddeler; patojen içerdiği bilinen ya da içermesi beklenen maddelerdir (1). Bu maddelerin hava yoluyla uluslararası güvenli taşınabilmeleri için Birleşmiş Milletler (BM) Uzmanlar Komitesi'nin önerileri doğrultusunda sınıflandırılmaları, paketlenmeleri, akabinde işaretleme ve etiketlemelerinin yapılması ve tüm bu yapıların belgelenmesi zorunludur.

ENFEKSİYÖZ MADDELERİN HAVA YOLUYLA ULUSLARASI TAŞINMASI

Sınıflama:

Gönderilen enfeksiyöz maddenin içeriğinin tüm dünyada aynı şekilde anlaşılabilmesi için gönderi materyalinin uluslararası standartlarda kodlanması ve sınıflandırılması gereği duyulmuştur. Uluslararası taşımacılıkta enfeksiyöz maddeler Kategori A ve B olmak üzere ikiye ayrılmıştır (Tablo 1). Maruz

Tablo 1: Kategori A içindeki enfeksiyöz madde örnekleri

UN Numarası ve Taşıma ismi	Mikroorganizma	UN Numarası ve Taşıma ismi	Mikroorganizma
UN 2814 Infectious substance, affecting humans (İnsanları etkileyen enfeksiyöz maddeler)	• <i>Bacillus anthracis</i> (sadece kültürü) • <i>Brucella abortus</i> (sadece kültürü) • <i>Brucella melitensis</i> (sadece kültürü) • <i>Brucella suis</i> (sadece kültürü) • <i>Burkholderia mallei</i> - <i>Pseudomonas mallei</i> - Glanders (ruam) (sadece kültürü) • <i>Burkholderia pseudomallei</i> - <i>Pseudomonas pseudomallei</i> (sadece kültürü) • <i>Chlamydia psittaci</i> - avian suşları (sadece kültürü) • <i>Clostridium botulinum</i> (sadece kültürü) • <i>Coccidioides immitis</i> (sadece kültürü) • <i>Coxiella burnetii</i> (sadece kültürü) • Kırım Kongo Kanamalı Ateşi virüsü • Dengue virüsü (sadece kültürü) • Doğu at ensefaliti virüsü (sadece kültürü) • <i>Escherichia coli</i>, verotoksijenik (sadece kültürü) • Ebola virüsü • Flexal virüsü • <i>Francisella tularensis</i> (sadece kültürü) • Guanarito virüsü • Hantaan virüsü • Hantavirus (renal sendromla seyreden kanamalı ateş nedeni) • Hendra virüsü • Hepatitis B virüsü (sadece kültürü) • Herpes virüsü (sadece kültürü) • Human immunodeficiency virus (sadece kültürü) • Yüksek patojeniteli avian influenza virus (sadece kültürü) • Japon ensefalit virüsü (sadece kültürü) • Junin virüsü • Kyasanur Ormanı hastalığı virüsü • Lassa virüsü • Machupo virüsü • Marburg virüsü • Monkeypox virüsü • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (sadece kültürü) • Nipah virüsü • Omsk kanamalı ateş virüsü • Poliovirüsü (sadece kültürü) • Rabies virüsü (sadece kültürü) • <i>Rickettsia prowazekii</i> (sadece kültürü) • <i>Rickettsia rickettsii</i> (sadece kültürü) • Rift Vadisi Ateşi virüsü (sadece kültürü) • Rus bahar-yaz ensefalit virüsü (sadece kültürü) • Sabia virüsü • <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 (sadece kültürü) • Tick-borne ensefaliti virüsü (sadece kültürü) • Variola (Çiçek) virüsü • Venezuela at ensefaliti virüsü (sadece kültürü) • West Nile virüsü (sadece kültürü) • Yellow fever (sarı humma) virüsü (sadece kültürü) • <i>Yersinia pestis</i> (sadece kültürü)	UN 2900 Infectious substance, affecting animals (Hayvanları etkileyen enfeksiyöz maddeler)	• Afrika domuz ateşi virüsü (sadece kültürü) • Avian paramyxovirus Tip 1 - Yüksek Virulanslı Newcastle Hastalığı virüsü (sadece kültürü) • Klasik domuz ateşi virüsü (sadece kültürü) • El ayak hastalığı virüsü (sadece kültürü) • Koyun çiçek hastalığı virüsü (sadece kültürü) • <i>Mycoplasma mycoides</i> - Bulaşıcı sığır pleuropnömonisi (sadece kültürü) • Koyun-keçi vebası virüsü (PPR) (sadece kültürü) • Sığır vebası virüsü (sadece kültürü) • Koyun çiçek virüsü (sadece kültürü) • Keçi çiçek virüsü (sadece kültürü) • Domuz veziküler hastalığı virüsü (sadece kültürü) • Veziküler stomatit virüsü (sadece kültürü)

kalındığı takdirde, sağlıklı insan ya da hayvanda kalıcı hasara, hayati tehlikeye veya ölümcül hastalığa sebep olan ve bu nedenle taşınması özellikli olan maddeler Kategori A'ya dahildir. Tablo 1'de yer almayan fakat bu kriterlere uyduğuna dair şüphe bulunan maddelerin de Kategori A'da değerlendirilme zorunluluğu vardır (2). Örneğin; 2009 senesinin başında hazırlandığı için listeye katılmamış olan Swine İnfluenza H1N1 virüsü Kategori A'da değerlendirilebilir.

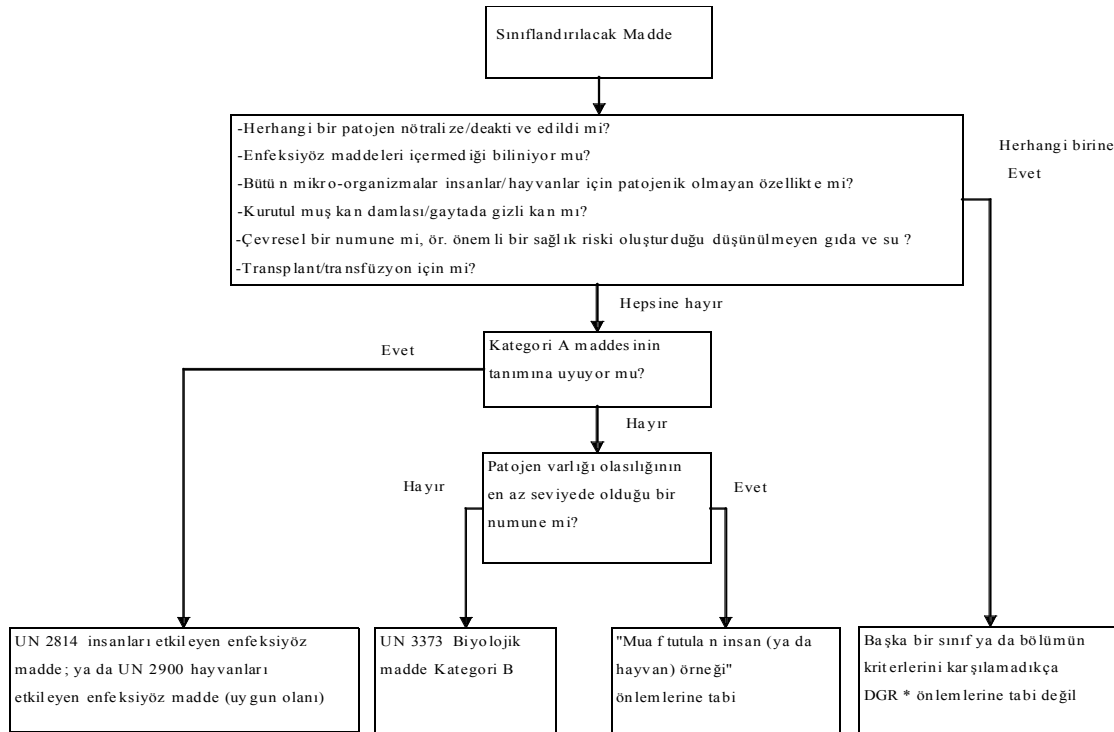
Gönderi içindeki etkenin enfeksiyözitesine ve hayati tehlike oluşturma riskine bağlı olarak kategorisi yanı sıra Birleşmiş Milletler (UN) numaralarının da gösterilmesi gerekmektedir (2). Kategori A içinde değerlendirilen UN 2814 insanları, UN 2900 ise hayvanları etkileyen enfeksiyöz maddeleri içermektedir (Tablo 1).

Bir enfeksiyöz madde, Kategori A'ya alınma kriterlerini karşılamıyorsa Kategori B'de

değerlendirilmektedir. Kategori B'deki enfeksiyöz maddelerin UN 3373 olarak belirtilmesi ve taşıma isminin ise "Biological substance, Category B" (Biyolojik madde, Kategori B) şeklinde İngilizce olarak ifadesi zorunludur.

Bir sağlık riski oluşturmeyen nötralize veya inaktif edilmiş patojenler; bir enfeksiyon riski ortaya çıkaracağı düşünülmeyen çevre örnekleri (su ve gıda); emici bir materyale kan damlası uygulanarak toplanan kuru kan veya gaytada gizli kan testleri; transfüzyon veya transplantasyon amacıyla toplanmış kan, kan ürünü, doku ve organlar Kategori A veya B'de değerlendirilmezler (2). Bu nedenle taşınmaları özellik arz etmez.

Biyolojik örneklerin sınıflamasında izlenecek akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir. Hasta örneklerinde patojen varlığına dair olasılık en düşük seviyede ise UN 2814, UN 2900 ya da UN 3373 olarak belirtmeye



*DGR: IATA'nın Tehlikeli Madde Mevzuatı

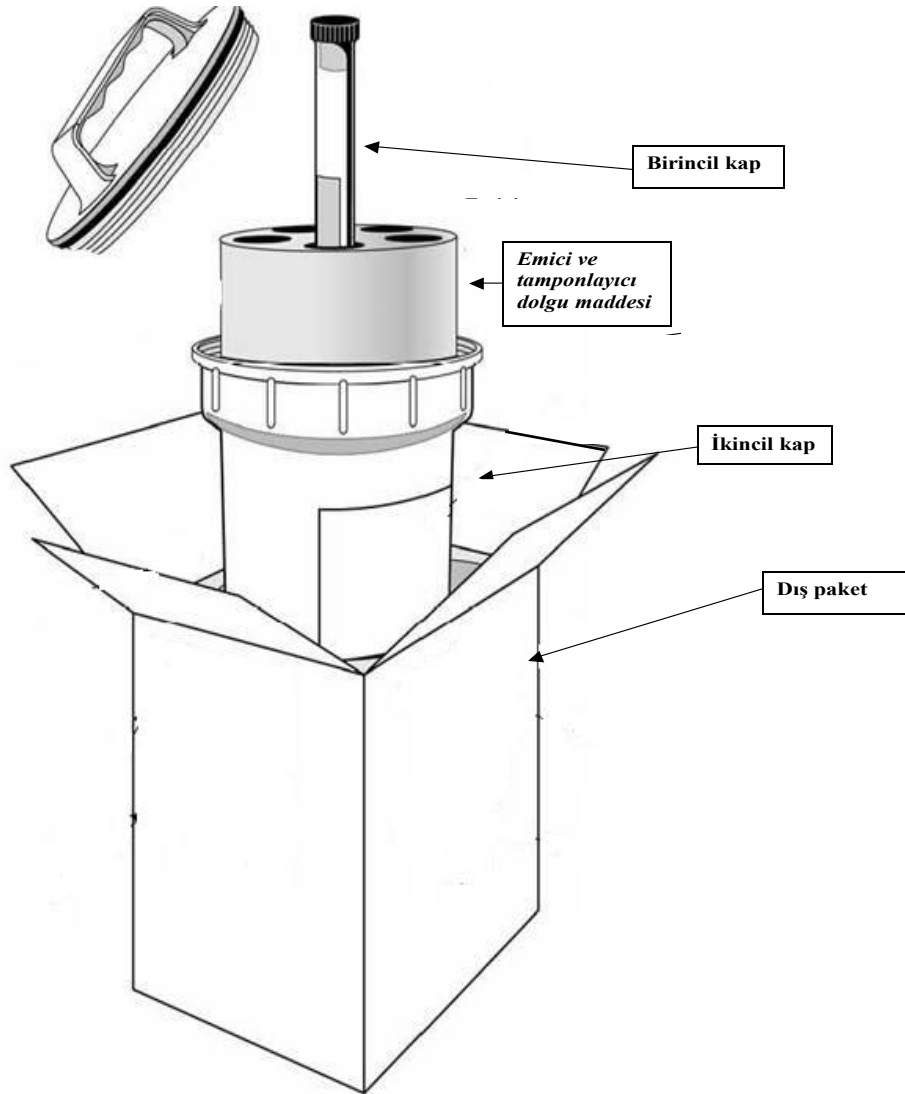
Şekil 1: Sınıflama yapılırken kullanılacak akış şeması (2)

gerek olmayıp, paketlemede İngilizce olarak “exempt human specimen” (muaf tutulan insan örneği) veya “exempt animal specimen” (muaf tutulan hayvan örneği) şeklinde belirtilmesi zorunludur.

Paketleme:

Taşınan enfeksiyöz maddenin sınıflaması ne olursa olsun paketlemenin üç bileşenden oluşması şarttır:

Sızdırmaz birincil kap, sızdırmaz ikincil kap ve en az bir yüzü 100 mm x 100 mm boyutlarında olan, kapasite, kütle ve kullanım amacı açısından yeterli dayanıklılıkta bir dış paket (Şekil 2). Sıvı enfeksiyöz materyaller taşınırken birincil kap ile ikincil kap arasında sızma ihtimali halinde tüm sıvıyı emebilecek ve sıvının en dıştaki pakete ulaşmasını engelleyecek miktarda emici bir materyal konulmalıdır. Enfeksiyöz



Şekil 2: Üçlü paketleme sistemi (3)

maddeleri gönderirken sertifikalı paketlerin kullanılması gerekmekte olup, mutlaka UN işaretini taşımalıdır. Kategori A (UN 2814 ve UN 2900) içindeki maddeler, Paketleme Talimatı 602'ye, Kategori B (UN 3373) içindeki maddeler ise Paketleme Talimatı 650'ye uygun şekilde paketlenmelidir (2). Bu talimatlara göre taşınacak enfeksiyöz maddeyi stabilize edecek veya bozulmasını engelleyecek tehlikeli diğer maddeler (kuru buz, metanol gibi) 30 ml veya daha az olmak koşuluyla aynı paketin içinde yer alabilir (2). Konuyla ilgili ayrıntılı bilgiye IATA'nın Enfeksiyöz Maddelerin Taşınması Rehberi'nden (Infectious substances Shipping Guidelines) ulaşılabilir (2).

İşaretleme:

Kategori A'ya giren enfeksiyöz maddeler için (Şekil 3) ;

- a- Taşıma ismi ve UN numarası;
- b- Gönderenin ve alıcının isim ve adresleri;
- c- Dondurucu olarak ne kadar kuru buz kullanıldığı ve kuru buzun UN numarası;
- d- Paket üreticisi tarafından, ne tür malzeme kullanıldığı, hangi sınıf malzeme taşınacağı, hangi yıl üretildiği (4G Class 6.2/02), hangi ülkede üretildiği ve firma isminin de kodlanarak belirtilmesi gereklidir.



Şekil 3: Gönderen ve alıcı isimlerinin yer aldığı sertifikalı paket

Kategori B'ye giren enfeksiyöz maddeler için (Şekil 4);

a- Her kenarı en az 50 mm, kenar genişliği 2 mm, içindeki harf ve numaraların en az 6 mm yüksekliğinde olduğu 45° lik açılı kare (elmas şeklinde) işareti ve bu işarete bitişik İngilizce olarak "BIOLOGICAL SUBSTANCE, CATEGORY B" yazısı;

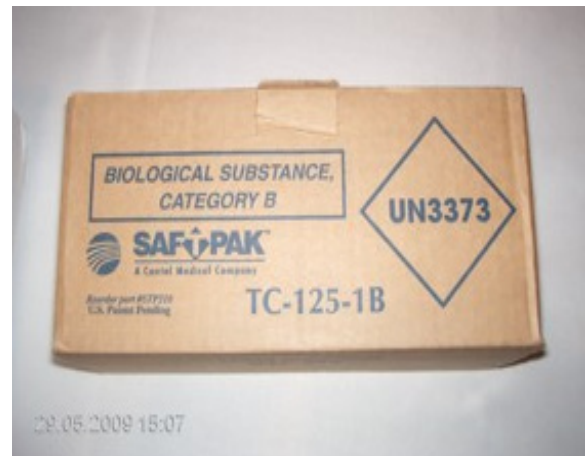
- b- Gönderenin ve alıcının isim ve adresleri;
- c- Hava konşimentosunda gösterilmemişse, sorumlu kişinin isim ve telefon numarası;
- d- Dondurucu olarak ne kadar kuru buz kullanıldığı ve kuru buzun UN numarası belirtilmelidir.

Etiketleme:

Tehlike etiketleri (elmas şeklinde) (Şekil 5) ve elleçleme (handling) (dikdörtgen şeklinde) (Şekil 6) etiketleri olmak üzere iki çeşit etiketleme bulunmaktadır. Enfeksiyöz maddeyle beraber kuru buz gibi tehlikeli diğer maddelerin de taşınması halinde mutlaka bu maddelere ait tehlike etiketlerinin de konması zorunludur.

Belgeleme:

Kategori A enfeksiyöz maddelerin (UN 2814 veya UN 2900) taşınmasında mutlaka "Tehlikeli Maddeler



Şekil 4: Kategori B, enfeksiyöz maddelerin içinde taşınması gereken paket

“için Gönderenin Beyanı” üç nüsha (biri gönderen, ikisi taşıyıcı için) olacak şekilde doldurulmalıdır. Buna ek olarak havayolu ile gönderilen her madde için hava konşimentosu doldurulmak zorundadır.

ÜLKEMİZDE DURUM

Ülkemizde Posta Kanunu ve Posta Tüzüğü mevcut olmasına karşın enfeksiyöz maddelerin yurt içi taşınmasıyla ilgili her hangi bir hüküm yer

almamaktadır (5,6). Yurtdışına gönderilen biyolojik malzemelerde ise uluslararası taşımacılık kuralları geçerlidir (6).

Ülkemizde enfeksiyöz maddelerin taşınması ile ilgili bir yönetmeliğin çıkarılması amacıyla Ulaştırma Bakanlığı ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı işbirliğinde çalışmalar halen devam etmektedir.



Şekil 5: Enfeksiyöz madde (Class 6) tehlike etiketi



Şekil 6: Paket yön etiketi

KAYNAKLAR

1. http://www.unece.org/trans/danger/publi/unrec/12_e.html (Erişim: 14 Temmuz 2009)
2. IATA. Infectious substances Shipping Guidelines- The Complete Reference Guide for Pharmaceutical & Health Professionals- 10th edition, Montreal- Geneva, 2009
3. http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO EMC_97_3_EN/en/ (Erişim: 13 Temmuz 2009)
4. http://www.who.int/ihr/infectious_substances/en/index.html (Erişim: 13 Temmuz 2009)
5. Ceyhan İ. Enfeksiyöz Materyallerin Naklinde Uluslararası Kurallar. Medikal Plus, Ekim 2008, 226-30
6. Öncül Ö, Yumuşak D. Tehlikeli Materyallerin Güvenli Taşınması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, NBC özel sayısı, 2006; 63(1,2,3): 145-50
7. <http://www.unece.org/trans/danger/publi/adr/adr2009/English/Foreword.pdf> (Erişim: 15 Ekim 2009)

TELİF HAKKI DEVRİ / COPYRIGHT RELEASE

REFİK SAYDAM HIFZISSİHHA MERKEZİ BAŞKANLIĞI

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

REFİK SAYDAM HYGIENE CENTER

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology Publishing Agreement Form

.../.../20..

Makale Türü/Article Type: (...)Araştırma/Research (...)Derleme/Review (...)Olgu/Case

Makale Başlığı/Article Entitled:.....

Sayın Editör,

Yayınlanmasi dileğiyle Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi' ne gönderdiğimiz makalenin yazarları olarak;

Bu çalışmanın;

1. Bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğunun bize ait olduğunu,
2. Daha önce yurt içinde veya yurt dışında Türkçe veya yabancı bir dilde yayınlanmadığını,
3. Başka bir yayın organına yayınlanmak üzere gönderilmediğini,
4. Yayın için kabulü halinde tüm yayın haklarının Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi' ne ait olduğunu kabul ve beyan ederiz.

Dear Editor,

Here, we affirm and warranty as the Author(s) of this manuscript submitted to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology that;

1. The article I / We submitted to the Bulletin is original and responsibilities are belong to us ethically and legally,
2. The article is not currently being considered for publication by any other journal and will not be submitted for such review while under evaluation by this bulletin,
3. The article contains no libellous or other unlawful statements and does not contain any materials that violate any personal or proprietary rights,
4. The article publishing rights belong to Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology.

(...1).....İmza/Signature:.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address:.....

Tel/Phone:.....Faks/Fax:.....e-posta/e-mail:.....

(...2).....İmza/Signature:.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address:.....

Tel/Phone:.....Faks/Fax:.....e-posta/e-mail:.....

(...3).....İmza/Signature:.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address:.....

Tel/Phone:.....Faks/Fax:.....e-posta/e-mail:.....

(...4).....İmza/Signature:.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address:.....

Tel/Phone:.....Faks/Fax:.....e-posta/e-mail:.....

(...5).....İmza/Signature:.....

Yazışma Adresi/Corresponding Address:.....

Tel/Phone:.....Faks/Fax:.....e-posta/e-mail:.....

Not: 1.İletişim kurulacak yazarın yanına (X) işareti koyunuz.

2.Formu aşağıdaki adrese faks/posta yolu ile gönderiniz veya elden teslim ediniz.

Note: 1.Please indicate the corresponding author with (X).

2.Please send this form to the address below by faks or mail, or deliver personally.

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 06100 Sıhhiye-ANKARA

Tel/Phone: 0312 458 23 64 Faks/Fax: 0312 458 24 08 e-posta/e-mail: turkhijyen@rshm.gov.tr